

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten
mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung
in Kombination mit Metformin*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	11
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	81
4.2.1 Fragestellung.....	81
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	87
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	141
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	157
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	160
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	176
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	181
4.3.1.3.1.4 Sicherheit/Nebenwirkungen – RCT.....	256
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“.....	289
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“.....	297
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“.....	303
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche.....	336
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche.....	348
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche.....	351
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche....	352
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	355
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	380
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	385
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT.....	390
4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT.....	390
4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	498
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	498
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	498
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	498
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	499

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	499
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	500
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	500
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	500
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	501
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	501
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	501
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	502
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	503
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	524
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	524
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	527
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	567
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	568
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	568
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	570
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	570
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	571
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	573
4.7	Referenzliste.....	576
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		584
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		598
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		602
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		606
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		641
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		691

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	22
Tabelle 4-3: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert.....	35
Tabelle 4-4: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %	40
Tabelle 4-5: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Körpergewichtes.....	45
Tabelle 4-6: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Bauchumfanges	46
Tabelle 4-7: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien	51
Tabelle 4-8: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen.....	64
Tabelle 4-9: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT	73
Tabelle 4-10: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid	84
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	87
Tabelle 4-12: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	98
Tabelle 4-13: Übersicht der Analyseansätze für dichotome Endpunkte	103
Tabelle 4-14: Grenzwerte für Nüchternblutglukose (FBG) und HbA _{1c} zur Definition einer unzureichenden glykämischen Kontrolle	105
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I).....	164

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)	165
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)	166
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV).....	167
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (V).....	168
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)	182
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II).....	183
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“	186
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	192
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes, des <i>Body Mass Index</i> (BMI) bzw. des Bauchumfanges“	198
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Veränderungen des Körpergewichtes, des <i>Body Mass Index</i> (BMI) und des Bauchumfanges“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Veränderungen des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Veränderungen des Bauchumfanges“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität“	207
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Kardiovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Zerebrovaskuläre Morbidität“	214

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Zerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Zerebrovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“	221
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „EQ-5D (<i>The European Quality of Life – 5 Dimensions</i>)“	231
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials „EQ-5D (<i>The European Quality of Life – 5 Dimensions</i>)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „APPADL (<i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire</i>), IW-SP (<i>Impact of Weight on Self-Perception</i>)“	251
Tabelle 4-54: APPADL (<i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire</i>), IW-SP (<i>Impact of Weight on Self-Perception</i>)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL (<i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>)/IW-SP (<i>Impact of Weight on Self-Perception</i>)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“	257
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-61: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“	289
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter: < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre	291

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Abstammung: kaukasisch und nicht-kaukasisch	292
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer < Median und ≥ Median	293
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich	294
Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“	297
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Abstammung: kaukasisch und nicht-kaukasisch	299
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert BMI: < medianer BMI und ≥ medianer BMI	300
Tabelle 4-69: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“	303
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter: < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre... ..	304
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich/männlich.....	305
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ländereffekte: Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexico, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika	306
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert BMI: < medianer BMI und ≥ medianer BMI.....	311
Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	337
Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche.	344
Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	351
Tabelle 4-77: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	353
Tabelle 4-78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	356
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	360
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (I).....	362

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (II).....	364
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (III)	366
Tabelle 4-83: Übersicht über Endpunkte in den indirekten Vergleichen.....	377
Tabelle 4-84: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	380
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (I)	386
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (II)	387
Tabelle 4-87: Überblick über indirekte Vergleiche.....	388
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	390
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden – „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert“.....	391
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“	392
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ in RCT für indirekte Vergleiche	393
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert“ aus RCT für indirekte Vergleiche	396
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %, < 6,5 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	399
Tabelle 4-94: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Werts zum Ausgangswert“	409
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %, < 6,5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	417
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekte Vergleiche herangezogen wurden – „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“	417
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“	418
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ in RCT für indirekte Vergleiche	419
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT für indirekte Vergleiche	422

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Veränderungen des Bauchumfanges“ aus RCT für indirekte Vergleiche	424
Tabelle 4-102: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Veränderung des Körpergewichtes“	430
Tabelle 4-103: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Veränderung des Bauchumfanges“	431
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	435
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekte Vergleiche herangezogen wurden – „Sicherheit/Nebenwirkungen“	435
Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“	436
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	441
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien“ aus RCT für indirekte Vergleiche	445
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	454
Tabelle 4-110: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	480
Tabelle 4-111: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	485
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	499
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	499
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	500
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	501
Tabelle 4-116: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT	506
Tabelle 4-117: Einstufung der Beleglage.....	526
Tabelle 4-118: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert.....	548
Tabelle 4-119: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 %, < 6,5 %*	550
Tabelle 4-120: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Körpergewichtes.....	552
Tabelle 4-121: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Bauchumfanges	553
Tabelle 4-122: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien	554

Tabelle 4-123: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen.....	557
Tabelle 4-124: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens	564
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	567
Tabelle 4-126: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	573
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBCF	641
Tabelle 4-128 (Anhang): Arechavaleta 2011 (NCT00701090) – indirekte Vergleiche.....	658
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Nauck 2007/Seck 2010 (NCT00094770) – indirekte Vergleiche	664
Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Harmony 3 (NCT00838903) – indirekte Vergleiche	669
Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDE.....	676
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) (NCT00318461) – indirekte Vergleiche	685
Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie H9X-MC-GBDF	692
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED)“ (Arechavaleta 2011).....	706
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus“ (Nauck 2007, Seck 2010)	713
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „Efficacy and Safety of Albiglutid in Treatment of Type 2 Diabetes “ (Ahrén 2014)	720
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie H9X-MC-GBDE.....	727
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „LEAD-2“ (Nauck 2009, Nauck 2013)	741

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	154
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	196
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	205
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	212
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	218
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	228
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	249
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	255
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	286
Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche	349
Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche	350
Abbildung 4-13: Überblick der Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator „Sitagliptin + Metformin“ – Woche 26, 52 oder 104.....	388
Abbildung 4-14: Überblick der Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator „Liraglutid + Metformin“ – Woche 26	389
Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie AWARD-5 bis zum Entscheidungspunkt	656
Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie AWARD-5 ab dem Entscheidungspunkt	657
Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie Arechavaleta 2011	663
Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie Nauck 2007/Seck 2010	668
Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie Harmony 3	675
Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie AWARD-6	684
Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie LEAD-2 (Nauck 2009)	690

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlussgrund
Abs.	Absatz
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease
al.	alii
ALT	Alanin-Amino-Transaminase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Analysis of Covariance
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ARD	absolute Risikodifferenz
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CEC	Clinical Event Classification
CKD	Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Contract Research Organization
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (kontinuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie)
CT	Computertomographie
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4

Abkürzung	Bedeutung
DPP-4-Inhibitoren	Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4
DSC-r	Diabetes Symptoms Checklist
Dula	Dulaglutid
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ED	Einzeldosis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	The European Quality of Life - 5 Dimensions
ERB	Ethical Review Board
EU	Europäische Union
Exe	Exenatid
FAS	Full Analysis Set
FBG	Fasting Blood Glucose (Nüchternblutglukose)
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmaglukose)
FSG	Fasting Serum Glucose (Nüchternserumglukose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HLT	High Level Terms
HOMA2	Homeostasis Model Assessment 2
HOMA2-%B	Homeostasis Model Assessment 2 steady-state Beta (β)-cell function
HOMA2-%S	Homeostasis Model Assessment 2 steady-state insulin sensitivity
IC	Informed Consent (Einverständniserklärung)
ICD	Informed Consent Document (Dokument der Einverständniserklärung)
ICH	International Conference on Harmonisation

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive-Voice-Response System (Sprachdialogsystem)
IW-ADL	Impact of Weight on Activities of Daily Living
IWQoL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	Liter
LBSS	Low Blood Sugar Survey
LDL	Low Density Lipoprotein
LEAD	Liraglutide effect and action in diabetes
Lira	Liraglutid
LKW	Lastkraftwagen
LOCF	Last Observation Carried Forward
LV	Last Visit
m	Meter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MeSH	Medical Subject Headings
Met	Metformin
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-model repeated Measure
MRI	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertsdifferenz
N	Anzahl der Beobachtungen
n. b.	nicht berechenbar
NEC	Not Elsewhere Classified
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
OAM	orale antihyperglykämische Medikamente
OR	Odds Ratio (Chancen- oder Quotenverhältnis)
PP-Population	Per-Protocol Population
PPPG	Postprandiale Plasmaglukose
PR	Pulse Rate (Pulsrate)
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred Terms
pU	pharmazeutischer Unternehmer
q. d. bzw. QD	einmal täglich (quaque die)
QT Intervall	gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer
QTc Intervall	herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall
q. d.	quaque die (einmal täglich)
q. wk.	einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted maximum likelihood
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	relatives Risiko
RS	Randomisierte Population
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
s. c.	subcutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SH	Sulfonylharnstoff
Sita	Sitagliptin
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose (Blutglukoseselbstkontrolle)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (nach MeDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TC	Total Cholesterol
TDI	Total Daily Insulin Dosis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TG	Triglycerids
tgl.	täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyroid-stimulierendes Hormon
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper Limit of Normal
V	Visit
v. a.	vor allem
VADT	Veteran Affairs Diabetes Trial
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
v.s.	versus
WHO	World Health Organization
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 bzw. Dulaglutid 1,5 mg in Kombination mit Metformin wird basierend auf adjustierten indirekten Vergleichen ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Metformin plus Sulfonylharnstoff festgestellt.

Der Zusatznutzen zeigt sich durch die im Vergleich zur ZVT statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter der Behandlung mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg/1,5 mg).

Dieser Zusatznutzen spiegelt sich auch in dem Anteil von Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte in einem Bereich $< 7\%$ und $\leq 6,5\%$ erreichten. Dieser Anteil war in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer als unter der ZVT.

Dabei kam es unter der Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zu einer im Vergleich zum Ausgangswert signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. Der Gruppenunterschied der Gewichtsveränderung war statistisch signifikant.

Über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg zeigte sich für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) eine geringere Häufigkeit von Hypoglykämien als unter der ZVT von Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.

Bezogen auf die Sicherheitsendpunkte insgesamt ergab sich für Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber der ZVT ein vergleichbares Schadenspotenzial.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegenüber der ZVT zeigen, dass mit Dulaglutid eine bessere glykämische Kontrolle bei weniger Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme, und damit ein zentrales Ziel der Diabetestherapie, erreicht werden kann.

Neben den Ergebnissen zum medizinischen Zusatznutzen werden ebenfalls Ergebnisse zum medizinischen Nutzen aus direkter Evidenz abgeleitet. Die Ergebnisse der beiden direkten Vergleichsstudien von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber Sitagliptin und von Dulaglutid (1,5 mg) gegenüber Liraglutid in der zugelassenen Höchstdosis von 1,8 mg (jeweils in Kombination mit Metformin) sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der indirekten Vergleiche.

Fragestellung

Es sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gem. § 35a SGB V von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg, zur Anwendung bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) (nach *World Health Organization* (WHO) Diagnosekriterium) zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Metformin, bewertet werden.

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) (1) benannt. Des Weiteren wurde durch den G-BA in den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin festgestellt, dass der Wirkstoff Glipizid mit dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist (2). Zudem hat der G-BA bei der Bewertung von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf Basis der hier im indirekten Vergleich verwendeten Studie einen Zusatznutzen für Sitagliptin bestätigt, so dass grundsätzlich auch dieser Wirkstoff als ZVT denkbar gewesen wäre. Zur Bewertung von Dulaglutid wurden dennoch indirekte Vergleiche herangezogen.

Die Bewertung erfolgt in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *Sicherheit/Nebenwirkungen* auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (*Randomized 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*	
Morbidität	
	Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} $\leq$ 6,5 % Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle[#] Veränderungen des Körpergewichtes, des <i>Body Mass Index</i> (BMI) und des Bauchumfanges kardiovaskuläre Morbidität** nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund 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.

Nutzendimension	Endpunkte
	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. vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität##
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<i>The European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D/VAS)</i> <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL)/</i> <i>Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP)</i>
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 ≥ 1 SUE Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod# Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter 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 <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese strikere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. ## Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen <i>Preferred Terms</i> für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei für AWARD-5 und für AWARD-6 unter den <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: <i>Visual Analog Scale</i>	

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien von Dulaglutid im Anwendungsgebiet sowie von Studien für indirekte Vergleiche wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von *Eli Lilly and Company*. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane* 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, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps (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 Blutglukosekontrolle aufweisen.
E2	Intervention*	Kombinationsbehandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche) und Metformin (≥ 1.500 mg)
E3	Vergleichstherapie	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
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 behandlungsnaive Patienten mit Typ 2 Diabetes
A2	Intervention*	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Dulaglutid bezogen auf das Anwendungsgebiet
A3	Vergleichstherapie	andere Kombinationstherapien oder Monotherapien (ausgenommen Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam)
A4	Endpunkte	keiner der oben (Tabelle 4-1) genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
A5	Studientypen	nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, <i>Case Reports</i>
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
* Im Gegensatz zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel mussten Studien für indirekte Vergleiche den entsprechenden Brückenkomparator – für AWARD-5 Sitagliptin in Kombination mit Metformin und für AWARD-6 Liraglutid in Kombination mit Metformin – als Intervention aufweisen. ** Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <i>clinicaltrials.gov</i>) können ebenfalls berücksichtigt werden CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; ggf.: gegebenenfalls; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: <i>World Health Organization</i>		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Informationen aus Studienprotokoll und Studienbericht, sofern verfügbar. Für die herangezogenen Studie mit der Intervention Dulaglutid traf dies zu, für die genutzten Studien der Vergleichstherapie wurden Registerberichte und Publikationen verwendet, da Studienprotokolle und –berichte nicht zur Verfügung standen.

Die Bewertung der Aussagekraft erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-E; Anhang 4-F). In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, wie 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, also 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. 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.

Mit den Studien H9X-MC-GBCF bzw. AWARD-5 (*Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-5*) und H9X-MC-GBDE bzw. AWARD-6 (*Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-6*) wurden zwei Studien mit Dulaglutid identifiziert. Mit den Studien Arechavaleta 2011, LEAD-2 (Nauck 2009), Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 wurden vier Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unterschiedlichen Brückenkompaktoren identifiziert. Die Studien wurden für die Nutzenbewertung herangezogen, 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).

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 von 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 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden gemäß AM-NutzenV wie folgt quantifiziert:

1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten 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 therapielevanten 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 therapielevanten 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 des Zusatznutzens sich auf wenige indirekte Vergleiche bezog und sich die herangezogenen Studienpaare bezüglich Studiendauer und Aspekten des Studiendesigns unterschieden.

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

Der medizinische Nutzen von Dulaglutid wird durch die detaillierte Darstellung der direkt vergleichenden Studien AWARD-5 (H9X-MC-GBCF) in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber Sitagliptin und Metformin und AWARD-6 (H9X-MC-GBDE) in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber Liraglutid 1,8 mg und Metformin (Abschnitt 4.3.1) evidenzbasiert dargelegt.

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsgebiet sind die Studien AWARD-5 (H9X-MC-GBCF) und AWARD-6 (H9X-MC-GBDE) mit dazugehörigem Studienprotokoll und Studienbericht, sowie, für die Bewertung im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff, die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) (3-7) mit Registerbericht und Publikation(en) (Abschnitt 4.3.2).

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Die Beschreibung der Ergebnisse stellt den medizinischen Zusatznutzen von Dulaglutid heraus. Die Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit glukosesenkenden Arzneimitteln und Diät und Bewegung, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen - hier in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin – beschreibt das Anwendungsgebiet für Therapiekombinationen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen basieren auf direkt vergleichenden RCT. AWARD-5 vergleicht Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg/Woche in Kombination mit Metformin¹) gegenüber Sitagliptin (in Kombination mit Metformin²). AWARD-6 vergleicht Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg/Woche in Kombination mit Metformin³) gegenüber Liraglutid 1,8 mg (in Kombination mit Metformin⁴).

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf indirekten Vergleichen zwischen Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) in Kombination mit Metformin mit der durch den G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT): Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) (1). Die Bewertungsgrundlage entspricht der Evidenzstufe Ib (§ 35a Absatz 1 SGB V).

¹ im Dokument nur als Dulaglutid 0,75 mg oder Dulaglutid 1,5 mg Arm bezeichnet, auf die Nennung von Metformin wird im Folgenden verzichtet

² im Dokument nur als Sitagliptin Arm bezeichnet, auf die Nennung von Metformin wird im Folgenden verzichtet

³ im Dokument nur als Dulaglutid 0,75 mg oder Dulaglutid 1,5 mg Arm bezeichnet, auf die Nennung von Metformin wird im Folgenden verzichtet

⁴ im Dokument nur als Liraglutid Arm bezeichnet, auf die Nennung von Metformin wird im Folgenden verzichtet

In den Studien AWARD-5 und AWARD-6 wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension *Mortalität* direkt zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und LEAD-2 (Nauck 2009) lieferten ebenfalls Angaben zur Anzahl der Todesfälle. Dieser Endpunkt wurde daher der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* zugeordnet.

Die Nutzendimension *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte "Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert" und "Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %" sowie "Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges" in den Studien operationalisiert.

Die *Lebensqualität* wurde in der Studie AWARD-5 anhand des EQ-5D operationalisiert und in der Studie AWARD-6 anhand des EQ-5D und des APPADL/IW-SP. Die Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) lieferten keine Angaben, die eine Einordnung in die Nutzendimension *Lebensqualität* zuließen. Ein indirekter Vergleich war in Bezug auf diese Nutzendimension nicht möglich.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte in den Studien AWARD-5 und AWARD-6 anhand der Endpunkte Hypoglykämien, Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), unerwünschte Ereignisse (UE), unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Studienabbrüche wegen UE. In der Studie AWARD-5 gab es für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} strikte Grenzwerte (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. Hypoglykämien und Studienabbrüche wegen UE wurden ebenfalls in den Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 (Ahren *et al.* 2014) und LEAD-2 (Nauck 2009) operationalisiert, sowie Todesfälle in den Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und LEAD-2 (Nauck 2009) bzw. tödliche SUE in Harmony 3 (Ahren *et al.* 2014). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 (Ahren *et al.* 2014) berücksichtigt, unerwünschte Ereignisse nur in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009). Die Studien Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) stellten ferner Ereignisse bezogen auf den Gastrointestinaltrakt dar, während die Schilddrüse betreffende Ereignisse nur in der Studie Harmony 3 operationalisiert wurden. Im Gegensatz zu AWARD-5 und AWARD-6 wurden den Gastrointestinaltrakt und die Schilddrüse betreffende Ereignisse in den Fremdstudien nicht systematisch als „Ereignisse von besonderem Interesse“ sondern im Rahmen der UE erfasst bzw. berichtet.

Aus methodischen Gründen konnte in den indirekten Vergleichen nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden, die in den Studien AWARD-5 und AWARD-6 berücksichtigt worden sind.

Zusammenfassend konnten die folgenden Endpunkte für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, da sie in den Studien erfasst und vergleichbar operationalisiert wurden:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 %/⁵ 6,5 %
- Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
 - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, schwere)
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse⁶
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse⁷
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{7, 8}

⁵ Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.

⁶ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

⁷ Im Gegensatz zu AWARD-5 und AWARD-6 wurden den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse in den Fremdstudien nicht systematisch als „Ereignisse von besonderem Interesse“ sondern im Rahmen der UE erfasst bzw. berichtet.

- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{7, 8}

Für den indirekten Vergleich lagen für die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) keine Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten.

Die Studien für die indirekten Vergleiche wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (Abschnitt 4.2.5.6). Mögliche Unterschiede zwischen den Studienpopulationen wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen adressiert (Abschnitt 4.2.5.6) und die dargestellten Endpunkte über die Sensitivitätsanalysen in den entsprechenden Subpopulationen untersucht. Zur Definition der Subpopulationen wurden die Patienten aus den Studien AWARD-5 und AWARD-6 eingeschlossen, die die jeweils engeren Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllten wie unten dargestellt.

Für die **adjustierten indirekten Vergleiche** zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010 sowie zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 und Nauck *et al.* 2013 wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5 und 26 Wochen für AWARD-6) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \% \text{ und } \leq 11,0 \% \text{ (für Patienten mit Monotherapie)}$
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

⁸ Diese Ereignisse wurden zwar erhoben und dargestellt, konnten allerdings nicht im indirekten Vergleich statistisch ausgewertet werden, da sowohl in der Studie AWARD-5 als auch der Studie Harmony 3 jeweils in einem Studienarm keine Ereignisse aufgetreten waren.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien im Wesentlichen übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Neben der Annäherung der Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studien AWARD-5 und AWARD-6 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c}-Zielwertes < 6,5 % berücksichtigt und bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert < 56 mg/dL ausgewertet.

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.

Indirekte Vergleiche bieten aufgrund methodischer Unsicherheiten eine mäßige Ergebnissicherheit, sodass die vorhandene Evidenz grundsätzlich geeignet ist, Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen aufzuzeigen (Abschnitt 4.2.4). Da jedoch mit AWARD-5 (H9X-MC-GBCF) und AWARD-6 (H9X-MC-GBDE) zwei Studien mit Dulaglutid und mit Arechavaleta 2011, LEAD-2 (Nauck 2009), Harmony 3 (Ahrén *et al.* 2014) und Nauck 2007/Seck 2010 vier Studien für vier indirekte Vergleiche zur Verfügung standen, ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, **Hinweise** auf einen Zusatznutzen zu generieren.

Morbidität:

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA_{1c}-Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes ist sowohl von unmittelbarer als auch von mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden (8).

Eine möglichst normnahe, dabei aber den individuellen Patientenzielen angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts ist das zentrale Ziel der Diabetestherapie. In der nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes mellitus (NVL) wird als Behandlungsziel ein HbA_{1c}-Wert in einem Zielkorridor zwischen 6,5 % und 7,5 % genannt (9). Werte im Bereich von 6,5 % oder darunter sollten nur unter besonderen Bedingungen angestrebt werden, zum Beispiel wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können. In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % bzw. von 6,5 % als Richtwert für die obere Grenze des anzustrebenden Zielbereiches (10, 11). Daher wurde der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % bzw. von 6,5 % oder darunter erreichten, in den Studien AWARD-5 und AWARD-6 ausgewertet. In Bezug auf die Empfehlung der NVL (9), HbA_{1c}-Werte $\leq 6,5$ % nur dann anzustreben, wenn dies ohne Hypoglykämien oder Gewichtszunahme erreicht werden kann, und weil unter Dulaglutid wenig Hypoglykämien zu erwarten sind, wurde darüber hinaus der Anteil der Patienten analysiert, die einen HbA_{1c}-Werte in diesen Bereichen (< 7 % bzw. $\leq 6,5$ %) erreicht hatten, ohne dass Hypoglykämien und/oder eine Gewichtszunahme aufgetreten waren.

Auch die Studien LEAD-2 (Nauck 2009), Harmony 3 und Nauck 2007/Seck 2010 untersuchten die Anteile Patienten mit HbA_{1c}-Werten < 7 % und $\leq 6,5$ % bzw. $< 6,5$ %⁹. Für die Endpunkte „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert – Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“, und „Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ %“ standen keine Informationen aus der Studie Archavaleta 2011 für die ITT-Population zur Verfügung.

Die Betrachtung kombinierter Endpunkte hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämie- Häufigkeiten bzw. der HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen oben beschriebener kombinierter Therapiezielbereiche bewertet werden kann. Derartige kombinierte Endpunkte wurden jedoch weder in den Studien AWARD-5 und AWARD-6 noch in den Studien Archavaleta 2011, LEAD-2 (Nauck 2009), Harmony 3 und Nauck 2007/Seck 2010 operationalisiert. Im indirekten Vergleich konnten die kombinierten Endpunkte daher nicht berücksichtigt und entsprechend nicht mit Bezug auf den medizinischen Zusatznutzen von Dulaglutid bewertet werden.

⁹ Im Gegensatz zu AWARD-5 wurde in der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie Nauck 2007/Seck 2010 der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. $< 6,5$ % und nicht der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. $\leq 6,5$ % erfasst bzw. berichtet.

Innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* konnten darüber hinaus die Endpunkte "Veränderung des Körpergewichtes" und "Veränderung des Bauchumfanges" vom Ausgangswert zum jeweiligen Endpunkt für indirekte Vergleiche herangezogen werden. Das Körpergewicht ist eng mit der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus verknüpft, so ist ein überdurchschnittlich erhöhter BMI als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Die bei übergewichtigen und adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht in vielen Fällen mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige Gewichtsreduktion (1-3 kg) kann mit einer Senkung des Blutglukosespiegels einhergehen (12). Eine gezielte Gewichtsreduktion um mehr als 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (13, 14). 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 (ein bis vier Jahre) führt zu einer Reduktion des Blutglukosespiegels (15).

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert:

Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert

AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011(30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Die Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg war jeweils im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) in Bezug auf die Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert, statistisch signifikant im Vorteil (Tabelle 4-3). Unter Therapie mit Dulaglutid kam es in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 26 Wochen zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 1,01 % bzw. 1,22 % für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-92), während unter der ZVT in der Studie Arechavaleta 2011 zum Zeitpunkt 30 Wochen der HbA_{1c}-Wert durchschnittlich um 0,52 % gegenüber dem Ausgangswert gesenkt wurde (Tabelle 4-92). Im indirekten Vergleich ergaben sich für die mittleren Differenzen der HbA_{1c}-Reduktion zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und der ZVT Werte von -0,33 % bzw. -0,54 %. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dulaglutid-Dosen.

Die Sensitivitätsanalyse zeigte im indirekten Vergleich Mittelwertdifferenzen von -0,28 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und -0,42 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Der Vorteil für Dulaglutid war auch in dieser Subpopulation in beiden Vergleichen statistisch signifikant (Tabelle 4-3). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich die ITT-Analyse und damit die Robustheit des Therapieeffektes.

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) (Tabelle 4-3). Unter Behandlung mit Dulaglutid kam es in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 52 Wochen zu einer HbA_{1c}-Reduktion gegenüber den Ausgangswerten um durchschnittlich 0,87 % bzw. 1,10 % für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-92), während die ZVT in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 zum Zeitpunkt 52 Wochen den HbA_{1c}-Wert durchschnittlich um 0,56 % gesenkt hatte (Tabelle 4-92). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -0,43 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT bzw. -0,67 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-3). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dulaglutid-Dosen. Zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um durchschnittlich 0,71/0,99 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-92). Die ZVT senkte den HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 104 Wochen um durchschnittlich 0,35 % (Tabelle 4-92). Die indirekten Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -0,38 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,67 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-3). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dulaglutid-Dosen.

In der Sensitivitätsanalyse wurde der signifikante Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT für die „Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen bestätigt. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -0,31 % (Dulaglutid 0,75 mg) und -0,49 % (Dulaglutid 1,5 mg) gegenüber der ZVT. Die indirekten Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -0,26 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,55 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-3). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich die Ergebnisse der ITT-Population und damit die Robustheit des Therapieeffektes.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnte das Weiteren die Studie AWARD-5 mit der Studie Harmony 3 verglichen werden. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-3). Zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um durchschnittlich 0,71/0,99 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-92). In der Studie Harmony 3 senkte die ZVT den HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 104 Wochen um durchschnittlich 0,36 % (Tabelle 4-92). Die indirekten Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -0,31 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,59 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-3). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dulaglutid-Dosen.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt, da sich die Werte hinsichtlich des mittleren Ausgangs-HbA_{1c} entsprachen.

*AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Glimepirid auf Grundlage der Studien AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) (Liraglutid 1,8 mg vs. Glimepirid) ergab sich zum Zeitpunkt 26 Wochen bezüglich des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ eine Mittelwertdifferenz von -0,06 % für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff, hier Glimepirid) (Tabelle 4-3). Zum Zeitpunkt 26 Wochen war es zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um durchschnittlich 1,47 % unter Dulaglutid 1,5 mg und um 0,98 % unter der ZVT (Tabelle 4-92) gekommen.

In der Sensitivitätsanalyse ergab sich auch für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT hinsichtlich der „Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Erhebungszeitpunkt 26 Wochen eine indirekte Mittelwertdifferenz von -0,06 % (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,33 [-0,52; -0,14]; 0,0006	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,54 [-0,72; -0,36]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,28 [-0,46; -0,10]; 0,0019	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,42 [-0,60; -0,24]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,43 [-0,64; -0,22]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,67 [-0,88; -0,46]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,31 [-0,52; -0,10]; 0,0031	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,49 [-0,70; -0,28]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,38 [-0,57; -0,188]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,67 [-0,85; -0,47]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,26 [-0,45; -0,077]; 0,008	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,55 [-0,74; -0,36]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,31 [-0,56; -0,06]; 0,014	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,59 [-0,84; -0,34]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>

Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen		
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-0,06 [-0,37; 0,25]; 0,7043	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})		
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-0,06 [-0,38; 0,26]; 0,710	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
[°] + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . bzw.: beziehungsweise; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: Indirekter Vergleich (16) Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; Indirekter Vergleich (17) Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3		

Basierend auf drei indirekten Vergleichen mit der Studie AWARD-5 ergab sich ein vorteiliger Effekt bezogen auf die HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid). Für den adjustierten indirekten Vergleich über die Studie AWARD-6 ergab sich für Dulaglutid 1,5 mg vs. der ZVT im Hinblick auf die HbA_{1c}-Senkung insgesamt eine Vergleichbarkeit beider Behandlungen. Die Effekte waren alle gleichgerichtet und zeigten in der Mehrzahl eine statistisch signifikant bessere HbA_{1c}-Senkung gegenüber dem Ausgangswert mit Dulaglutid (beide Dosierungen), sodass sich ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT ableiten lässt. Darüber hinaus waren die Ergebnisse auch konsistent zu den Ergebnissen des direkten Vergleiches zwischen Dulaglutid gegenüber der verwendeten jeweiligen Vergleichstherapie in AWARD-5 und AWARD-6.

Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %

In der Studie AWARD-5 wurden die Anteile der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % ermittelt, während für die Studien Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 die Anteile der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert bei < 7 % und < 6,5 % berichtet wurden. Für den indirekten Vergleich wurden die Endpunkte miteinander verglichen, da die Grenzwerte von ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % als vergleichbar angesehen werden können. In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurde die Problematik der minimal unterschiedlich definierten Zielwerte neben weiteren Aspekten adressiert, sodass die Daten der Patienten ausgewertet wurden, welche innerhalb der Studie AWARD-5 einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % erreichten.

*AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für die Endpunkte „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert – Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“, und „Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %“ standen keine Informationen aus der Studie Arechavaleta 2011 für die ITT-Population zur Verfügung.

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zeigte sich im indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Anteils Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen (Tabelle 4-4). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 48,8 % und 57,6 %, während dieser Anteil in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 51,0 % lag (Tabelle 4-93). Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag dieser Anteil bei 44,8/54,3 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und 39,0 % unter der ZVT (Tabelle 4-93). Im durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 2,01 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 2,86 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das indirekte OR bei 2,04 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und bei 2,99 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-4).

Auch die Anteile der Patienten mit HbA_{1c}-Werten $\leq 6,5$ % bzw. $< 6,5$ % (ZVT) waren unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant größer als unter der ZVT (Tabelle 4-4). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 29,0 % und 41,7 %, während Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $< 6,5$ % in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 25,0 % lag (Tabelle 4-93). Im indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 1,65 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg sowie ein OR von 2,89 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Daten zu dem Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnten der Studie Nauck 2007/Seck 2010 nicht entnommen werden und daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen (Tabelle 4-4).

Im adjustierten indirekten Vergleich auf der Basis der Daten der Sensitivitätsanalyse konnte der statistisch signifikante Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, für die Zeitpunkte 52 Wochen und 104 Wochen bestätigt werden (Tabelle 4-4). Es ergab sich ein OR von 2,23 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 2,99 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen gegenüber der ZVT. Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das OR bei 2,13 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 3,39 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $< 6,5$ % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein indirektes OR von 2,02 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und ZVT sowie ein indirektes OR von 3,87 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und ZVT. Daten für den Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnten aus der Studie Nauck 2007/Seck 2010 nicht entnommen werden und konnten daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen (Tabelle 4-4).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg waren im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) bezüglich des Anteils der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikant im Vorteil (Tabelle 4-4). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 44,8/54,3 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und bei 31,4 % unter der ZVT (Tabelle 4-93). Im adjustierten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein OR von 1,80 für Dulaglutid 0,75 mg und 2,63 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT (Tabelle 4-4).

Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % bzw. $< 6,5$ % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikant größer als unter der ZVT (Tabelle 4-4). In der Studie AWARD-5 lagen die Anteile Patienten mit HbA_{1c}-Werten $\leq 6,5$ % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 24,2 und 39,1 %, während der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $< 6,5$ % in der Studie Harmony 3 unter der ZVT bei 13,4 % lag (Tabelle 4-93). Im indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein OR von 1,95 für Dulaglutid 0,75 mg und von 3,91 für Dulaglutid 1,5 mg, jeweils im Vergleich zur ZVT (Tabelle 4-4).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt.

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg war im adjustierten indirekten Vergleich bei einem größeren Anteil der Patienten ein HbA_{1c}-Wert von unter 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen als unter der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) erreicht worden (Tabelle 4-4). In der Studie AWARD-6 lag der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % unter Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 68,3 % und in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009), unter der ZVT bei 36,3 % (Tabelle 4-93). Im indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 26 Wochen ein OR von 1,29 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-4).

Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen größer als unter der ZVT in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) (Tabelle 4-4). In der Studie AWARD-6 lag dieser Anteil unter Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg bei 54,6 % und in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) unter der ZVT bei 22,2 % (Tabelle 4-93). Im indirekten Vergleich ergab sich für den Anteil der Patienten, deren HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen $\leq 6,5$ % betrug, ein OR von 1,35 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-4).

In der Sensitivitätsanalyse wurden die höheren Anteile der Patienten mit HbA_{1c}-Werten unterhalb der definierten *cut-off* Werte unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT zum Erhebungszeitpunkt 26 Wochen bestätigt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,01 [1,34; 3,00]; < 0,001	1,51 [1,20; 1,89]; < 0,001	0,17 [0,07; 0,26]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,86 [1,91; 4,28]; < 0,001	1,78 [1,43; 2,21]; < 0,001	0,26 [0,160; 0,35]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %* zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,65 [1,03; 2,62]; 0,035	1,46 [1,03; 2,08]; 0,036	0,09 [0,01; 0,17]; 0,036	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,89 [1,84; 4,54]; < 0,001	2,11 [1,51; 2,94]; < 0,001	0,22 [0,13; 0,30]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,23 [1,45; 3,44]; < 0,001	1,53 [1,22; 1,92]; < 0,001	0,20 [0,09; 0,30]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,99 [1,94; 4,60]; < 0,001	1,72 [1,39; 2,14]; < 0,001	0,27 [0,17; 0,37]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 6,5 %* zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,02 [1,20; 3,40]; 0,008	1,74 [1,16; 2,62]; 0,008	0,12 [0,03; 0,21]; 0,010	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,87 [2,34; 6,40]; < 0,001	2,65 [1,81; 3,88]; < 0,001	0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,04 [1,36; 3,06]; < 0,001	1,55 [1,21; 2,00]; < 0,001	0,17 [0,07; 0,26]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,99 [1,99; 4,48]; < 0,001	1,88 [1,48; 2,39]; < 0,001	0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,13 [1,38; 3,30]; < 0,001	1,56 [1,20; 2,02]; < 0,001	0,18 [0,08; 0,29]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,39 [2,20; 5,24]; < 0,001	1,92 [1,50; 2,45]; < 0,001	0,30 [0,20; 0,40]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>

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

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,80 [1,29; 2,50]; < 0,001	1,44 [1,17; 1,77]; < 0,001	0,14 [0,06; 0,22]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,63 [1,89; 3,66]; < 0,001	1,75 [1,44; 2,12]; < 0,001	0,23 [0,15; 0,31]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %* zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,95 [1,29; 2,95]; 0,001	1,72 [1,22; 2,41]; 0,001	0,10 [0,04; 0,17]; 0,002	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,91 [2,64; 5,79]; < 0,001	2,77 [2,04; 3,77]; < 0,001	0,25 [0,178; 0,32]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	1,29 [0,78; 2,13]; 0,323	1,16 [0,91; 1,49]; 0,237	0,06 [-0,06; 0,18]; 0,305	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	1,35 [0,79; 2,29]; 0,270	1,20 [0,84; 1,72]; 0,310	0,06 [-0,05; 0,18]; 0,255	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	1,28 [0,76; 2,16]; 0,363	1,16 [0,90; 1,49]; 0,259	0,06 [0,06; 0,18]; 0,345	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	1,42 [0,82; 2,46]; 0,210	1,24 [0,86; 1,79]; 0,252	0,08 [-0,04; 0,19]; 0,191	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². * Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt. ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, OR: <i>Odds Ratio</i>, RR: relatives Risiko; vs.: <i>versus</i> Quelle: Indirekter Vergleich (17) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5				

Der Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT, dargestellt in einem signifikant größeren Anteil von Patienten, die HbA_{1c}-Werte von $< 7\%$ und $\leq 6,5\%$ bzw. $< 6,5\%$ und somit empfohlene therapeutische Zielbereiche erreichten, wurde anhand dreier indirekter Vergleiche mit der Studie AWARD-5 ermittelt. In einem weiteren indirekten Vergleich auf der Basis der Studie AWARD-6 konnte ein gleichgerichteter Effekt dargestellt werden.

Insgesamt lässt sich auf der Basis der Ergebnisse aus AWARD-5 mit statistisch signifikant höheren Anteilen an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert im Bereich empfohlener therapeutischer Zielwerte erreicht hatten, ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT ableiten.

Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Veränderungen des Körpergewichtes

AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011(30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ standen keine Informationen aus der Studie Arechavaleta 2011 für die ITT-Population zur Verfügung.

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Für die Untersuchung der „Veränderung des Körpergewichtes“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) hinsichtlich der Reduktion des mittleren Körpergewichtes (Tabelle 4-5). Unter Behandlung mit Dulaglutid kam es in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 52 Wochen zu einer Veränderung des Körpergewichtes gegenüber den Ausgangswerten um durchschnittlich -2,60 kg und -3,03 kg für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-100), während sich unter der ZVT in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 zum Zeitpunkt 52 Wochen das Körpergewicht durchschnittlich um 1,10 kg erhöhte (Tabelle 4-100). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich indirekte Mittelwertdifferenzen von -3,57 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -4,00 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-5). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dulaglutid-Dosen. Zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es zu einer Veränderung des Körpergewichtes um durchschnittlich -2,39/-2,88 kg für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-100). Durch die ZVT wurde das Körpergewicht zum Zeitpunkt 104 Wochen um durchschnittlich 0,70 kg gesteigert (Tabelle 4-100). Die indirekten Mittelwertdifferenzen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen ergaben im adjustierten indirekten Vergleich Werte von -2,94 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,44 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-5). Diese Unterschiede waren ebenfalls statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dosierungen von Dulaglutid.

Auf der Basis der Sensitivitätsanalyse wurde der signifikante Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) hinsichtlich der „Veränderung des Körpergewichtes“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen bestätigt. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich indirekte Mittelwertdifferenzen von -3,3 kg (Dulaglutid 0,75 mg) und -3,98 kg (Dulaglutid 1,5 mg) gegenüber der ZVT. Die indirekten Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -2,63 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,51 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-5). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte somit die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf der Basis der ITT-Population und folglich die Robustheit des Effektes.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

In einem adjustierten indirekten Vergleich wurde der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 104 Wochen zwischen der Studie AWARD-5 und der Studie Harmony 3 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-5). Zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es zu einer Veränderung des Körpergewichtes um durchschnittlich -2,39/-2,88 kg für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-100). In der Studie Harmony 3 veränderte sich unter der ZVT das Körpergewicht zum Zeitpunkt 104 Wochen durchschnittlich um +1,17 kg (Tabelle 4-100). Die indirekten Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -2,67 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,17 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-5). Diese Unterschiede waren ebenfalls statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dosierungen Dulaglutid.

Für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

*AWARD-6 (26 Wochen) – LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im adjustierten indirekten Vergleich AWARD-6 zu LEAD-2 (Nauck 2009) (Dulaglutid 1,5 mg vs. Glimepirid) ergab sich zum Zeitpunkt 26 Wochen bezüglich des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“ mit einer indirekten Mittelwertdifferenz von -3,09 kg ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-5). Zum Zeitpunkt 26 Wochen kam es zu einer Veränderung des Körpergewichtes um durchschnittlich -2,90 kg unter Dulaglutid 1,5 mg und um +1,0 kg unter der ZVT (Tabelle 4-100).

In der Sensitivitätsanalyse wurde der statistisch signifikante Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT für die „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Erhebungszeitpunkt 26 Wochen bestätigt. Zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich eine indirekte Mittelwertdifferenz von -3,52 kg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Körpergewichtes

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-3,57 [-4,57; -2,57]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-4,00 [-5,00 -3,01]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-3,30 [-4,35; -2,25]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,98 [-5,02; -2,94]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,94 [-3,90; -1,99]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,44 [-4,39; -2,49]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,63 [-3,65; -1,61]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,51 [-4,52; -2,50]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,67 [-3,59; -1,75]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,17 [-4,09; -2,25]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 Wochen		
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,09 [-3,87; -2,31]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})		
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,52 [-4,33; -2,71]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . bzw.: beziehungsweise; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: (16) Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; Indirekter Vergleich (17) Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3		

Veränderung Bauchumfanges

Für den Endpunkt „Veränderung des Bauchumfanges“ standen Informationen aus der Studie AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 zur Verfügung.

*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

In einem adjustierten indirekten Vergleich wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 hinsichtlich der „Veränderung des Bauchumfanges“ zu 52 Wochen verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) (Tabelle 4-101). Unter Behandlung mit Dulaglutid kam es in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 52 Wochen gegenüber den Ausgangswerten zu einer Veränderung des Bauchumfanges um durchschnittlich -2,05 cm bzw. -2,91 cm für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-101), während unter der ZVT in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 zum Zeitpunkt 52 Wochen der Bauchumfang durchschnittlich um 0,70 cm zunahm (Tabelle 4-101). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich indirekte Mittelwertdifferenzen von -2,69 cm zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,56 cm zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-101). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zum Vorteil für beide Dosierungen Dulaglutid.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den statistisch signifikant vorteilhaften Effekt für Dulaglutid (beide Dosierungen) und folglich die Robustheit des Effektes (Tabelle 4-6). Die indirekten Mittelwertdifferenzen betrugen -2,43 cm für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,39 cm für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und ZVT.

Tabelle 4-6: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Bauchumfanges

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	MWD cm [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg^o	-2,69 [-3,76; -1,62]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o	-3,56 [-4,64; -2,49]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg^o	-2,43 [-3,51; -1,35]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o	-3,39 [-4,46; -2,32]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
^o + Metformin [#] Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Archavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: Indirekter Vergleich (17) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi		

Der Vorteil von Dulaglutid gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich der Veränderung des Körpergewichtes und des Bauchumfanges wurde durch drei indirekte Vergleiche mit der Studie AWARD-5 sowie durch einen weiteren indirekten Vergleich mit der Studie AWARD-6 gezeigt. Die Effekte waren alle gleichgerichtet und zeigten eine statistisch signifikante Abnahme des mittleren Körpergewichtes bzw. des Bauchumfanges vom Ausgangswert unter der Therapie mit Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT, sodass sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten lässt.

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien/Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie:

In den Studien AWARD-5, AWARD-6, Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 wurden Hypoglykämien mit einem Blutglukoseschwellenwert von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) erfasst. Dieser Schwellenwert entspricht sowohl der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (*American Diabetes Association*) als auch der aktuellen Empfehlung der EMA zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes (18, 19).

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) waren Hypoglykämien anhand eines Schwellenwertes von < 56 mg/dL (3,1 mmol/L) erfasst worden. Für den indirekten Vergleich zu AWARD-6, die Schwellenwerte von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) verwendete wurde daher eine Sensitivitätsanalyse mit der entsprechenden Teilpopulation durchgeführt. Auch wurden die Hypoglykämien auf der Basis klinischer Symptome und der oben genannten Schwellenwerte in unterschiedliche Kategorien eingeteilt.

AWARD-5 (26 Wochen) - Arechavaleta 2011 (30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie jeglicher Definition („gesamt“, cut-off: ≤ 70 mg/dL) zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-7). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 4,0 % und 7,9 %, während dieser Anteil in der Studie Arechavaleta 2011 unter der ZVT zum Zeitpunkt 30 Wochen bei 22,0 % lag (Tabelle 4-108). Im indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen eine ARD von -0,15 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,11 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-7).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den statistisch signifikant vorteilhaften Effekt für Dulaglutid (beide Dosierungen) und folglich die Robustheit des Effektes (Tabelle 4-7). Es ergaben sich ARD von -0,14 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. von -0,11 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und ZVT.

Schwere hypoglykämische Ereignisse konnten im indirekten Vergleich aus methodischen Gründen nicht ausgewertet werden, da in der Studie AWARD-5 selbst bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kein entsprechendes Ereignis berichtet worden war. In der Studie Arechavaleta 2011 waren unter der Behandlung mit der ZVT allerdings bei drei von insgesamt 519 Patienten innerhalb von 30 Wochen sechs Ereignis berichtet worden, die als schwere Hypoglykämien eingestuft wurden (Tabelle 4-108).

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)*

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Anteils Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie jeglicher Definition („gesamt“, cut-off: ≤ 70 mg/dL) bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) (Tabelle 4-7). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie jeglicher Kategorie unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 5,3 % und 10,2 %, während dieser Anteil in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 32,0 % lag (Tabelle 4-108). Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag dieser Anteil bei 8,6/12,8 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und bei 34,1 % unter der ZVT (Tabelle 4-108). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 0,12 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und von 0,25 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Für den Zeitraum bis zu 104 Wochen berechneten sich die indirekten OR zu 0,10 und 0,17 für die genannten Vergleiche (Tabelle 4-7).

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis hinsichtlich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie jeglicher Definition („gesamt“), welches für die ITT Gesamtpopulation gezeigt wurde, bestätigen. Sowohl für den Zeitraum 52 Wochen als auch 104 Wochen zeigten Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg einen statistisch signifikanten Vorteil. Die indirekten OR wurde für den Zeitraum 52 Wochen mit 0,14 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und mit 0,24 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT berechnet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen betrugen die indirekten OR 0,10 bzw. 0,16 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg mit der ZVT (Tabelle 4-7).

Die Erfassung der schweren hypoglykämischen Ereignisse konnte im indirekten Vergleich nicht ausgewertet werden, da in der Studie AWARD-5 selbst bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kein entsprechendes Ereignis berichtet worden war. In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 waren unter der ZVT allerdings bei sieben von insgesamt 584 Patienten innerhalb von 52 Wochen mindestens ein Ereignis berichtet worden, das als schwere Hypoglykämie eingestuft wurde. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde bei neun Patienten mindestens ein solches Ereignis berichtet (Tabelle 4-108).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)*

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (bestätigt, symptomatisch, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-7). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei 6,3/10,9 % und in der Studie Harmony 3 unter der ZVT bei 17,9 % (Tabelle 4-108). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein OR von 0,09 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,16 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-7).

Bezüglich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 asymptomatischen Hypoglykämie (asymptomatisch, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen im indirekten Vergleich ein zahlenmäßig geringfügig höherer Anteil von Patienten mit mindestens einer solchen Hypoglykämie unter der Therapie mit Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Tabelle 4-7). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten mit ≥ 1 asymptomatischen Hypoglykämie unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei je 3,0 % und in der Studie Harmony 3 unter der ZVT bei 1,0 % (Tabelle 4-108). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch nicht signifikantes OR von 4,35 bzw. 4,32 für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-7).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt.

*AWARD-6 (26 Wochen)- LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. cut-off < 56 mg/dL)*

Im indirekten Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) zeigte sich bezüglich des Endpunkts „Hypoglykämien, bestätigt symptomatisch“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. *cut-off* < 56 mg/dL (3,1 mmol/L)) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-7), obwohl der Schwellenwert für die Blutglukose für AWARD-6 deutlich höher lag und prinzipiell eine größere Zahl von Patienten, die mindestens eine solche Hypoglykämie berichtet hatten, zu erwarten wäre. In der Studie AWARD-6 wurde für 2,7 % der Patienten unter Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg mindestens eine solche bestätigte symptomatische Hypoglykämie dokumentiert, in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) war dies für 17,0 % der Patienten unter der ZVT, bezogen auf den niedrigeren Blutglukose *cut-off*, der Fall (Tabelle 4-108). Im indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikantes OR von 0,15 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-7).

Blutglukose-cut-off < 56 mg/dL

In der Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zu den Einschlusskriterien der Blutglukose *cut-off* Wert von < 56 mg/dL für AWARD-6 berücksichtigt, der dem Schwellenwert für die Blutglukose hinsichtlich des Endpunktes „bestätigte Hypoglykämien“ der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) entspricht. Im indirekten Vergleich ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid gegenüber der ZVT im Hinblick auf den deutlich geringeren Anteil der Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis mit einem OR von 0,05 (Tabelle 4-7). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt folglich die Ergebnisse der ITT-Population.

Tabelle 4-7: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,28 [0,11; 0,69]; 0,006	0,33 [0,14; 0,78]; 0,012	-0,15 [-0,20; -0,10]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,58 [0,26; 1,3]; 0,186	0,66 [0,31; 1,41]; 0,282	-0,11 [-0,16; -0,05]; < 0,0001	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) (Sensitivitätsanalyse[#])				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,34 [0,13; 0,88]; 0,026	0,40 [0,17; 0,99]; 0,047	-0,14 [-0,19; -0,08]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,59 [0,25; 1,40]; 0,229	0,67 [0,30; 1,50]; 0,329	-0,11 [-0,17; -0,05]; 0,0004	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,12 [0,05; 0,28]; < 0,0001	0,17 [0,08; 0,37]; < 0,0001	-0,27 [-0,32; -0,21]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,25 [0,12; 0,53]; 0,0003	0,33 [0,16; 0,67]; 0,002	-0,22 [-0,28; -0,16]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) (Sensitivitätsanalyse[#])				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,14 [0,06; 0,32]; < 0,001	0,19 [0,08; 0,42]; < 0,0001	-0,26 [-0,32; -0,20]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,24 [0,11; 0,54]; 0,0005	0,32 [0,15; 0,67]; 0,003	-0,22 [-0,28; -0,15]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>

Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,10 [0,05; 0,22]; $< 0,001$	0,16 [0,08; 0,29]; $< 0,001$	-0,29 [-0,35; -0,23]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,17 [0,09; 0,33]; $< 0,001$	0,23 [0,13; 0,42]; $< 0,001$	-0,25 [-0,31; -0,18]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) (Sensitivitätsanalyse [#])				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,10 [0,05; 0,20]; $< 0,001$	0,14 [0,08; 0,28]; $< 0,001$	-0,30 [-0,36; -0,23]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,16 [0,08; 0,31]; $< 0,001$	0,22 [0,12; 0,40]; $< 0,001$	-0,25 [-0,32; -0,18]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 0,75 mg	0,09 [0,03; 0,27]; $< 0,001$	0,10 [0,03; 0,31]; $< 0,001$	-0,16 [-0,22; -0,10]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,16 [0,05; 0,47]; $< 0,001$	0,18 [0,06; 0,51]; 0,001	-0,11 [-0,17; -0,05]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
asymptomatische				
Dulaglutid 0,75 mg	4,35 [0,59; 32,10]; 0,150	4,24 [0,59; 30,55]; 0,151	0,02 [-0,00; 0,05]; 0,093	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	4,32 [0,58; 31,88]; 0,152	4,21 [0,59; 30,35]; 0,153	0,02 [-0,00; 0,05]; 0,095	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. < 56 mg/dL (3,1 mmol/L))*				
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 1,5 mg	0,15 [0,040; 0,53]; 0,0035	0,17 [0,05; 0,59]; 0,0054	-0,14 [-0,20; -0,08]; $< 0,0001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L))* (Sensitivitätsanalyse ^{##})				
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 1,5 mg	0,05 [0,00; 0,523]; 0,0129	0,05 [0,01; 0,59]; 0,0169	-0,15 [-0,20; -0,09]; $< 0,0001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
° + Metformin				

Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des *Baseline* Charakteristikums: *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %.

Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und *Baseline* BMI ≤ 40 kg/m².

* Der *Blutglukose-cut-off* ≤ 56 mg/dL wurde in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) und in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 berücksichtigt.

ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (16) Tabelle 1; Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalys 2; Indirekter Vergleich (17) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5

Todesfälle

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Todesfälle“ konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in einem indirekten Vergleich - AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (*Dulaglutid vs. Glipizid*) – und AWARD-5 – Harmony 3 (*Dulaglutid vs. Glimepirid*) berücksichtigt werden.

AWARD-5(104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) *Dulaglutid vs. Glipizid*

Bei dem indirekten Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen eine geringere Anzahl von Todesfällen für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 war bis zum Zeitpunkt 104 Wochen unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg kein und mit Dulaglutid 1,5 mg ein Todesfall aufgetreten, während in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT acht Todesfälle aufgetreten waren (Tabelle 4-109). Im indirekten Vergleich ergab sich daher für den Zeitraum 104 Wochen ein OR von 0,06 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse wurde die geringere Zahl von Todesfällen für den Behandlungsarm von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT bis zum Erhebungszeitpunkt von 104 Wochen mit einem OR von 0,06 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg bestätigt (Tabelle 4-8).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen) *Dulaglutid vs. Glimepirid*

Bei dem Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen. Das OR für den Vergleich betrug 0,17 (Tabelle 4-8).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE

AWARD-5 (26 Wochen) - Arechavaleta 2011 (30 Wochen) *Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich zeigte sich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) bezüglich des Anteils Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. bis zum Zeitpunkt 30 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil Patienten mit ≥ 1 SUE unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 3,3 % und 5,6 %, während dieser Anteil in der Studie Arechavaleta 2011 unter der ZVT zum Zeitpunkt 30 Wochen bei 2,1 % lag (Tabelle 4-109).

Der beschriebene Effekt wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Es ergab sich ein indirektes OR von 0,63 numerisch zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT und ein indirektes OR von 1,13 numerisch zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8).

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 SUE bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil Patienten mit ≥ 1 SUE unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 5,3 % und 8,6 %, während dieser Anteil in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 7,5 % lag (Tabelle 4-109). Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lag dieser Anteil bei 7,6/11,8 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und 12,5 % unter der ZVT (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen gegenüber der ZVT ein OR von 0,95 für Dulaglutid 0,75 mg und von 1,59 für Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich OR von 0,62 und 1,01 für die genannten Vergleiche (Tabelle 4-8).

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis, welches für die Gesamtpopulation gezeigt wurde, bestätigen. Die OR wurden bis zum Zeitpunkt 52 Wochen mit 0,86 für den Vergleich der Dulaglutid 0,75 mg Dosierung mit der ZVT und mit 1,70 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT berechnet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen betrugen die indirekten OR 0,61 bzw. 1,08 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-8).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glimepirid

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Anteils Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) ein OR von 0,69 für Dulaglutid 0,75 mg und von 1,12 für Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei 7,6/11,8 % und in der Studie Harmony 3 unter der ZVT bei 9,4 % (Tabelle 4-109).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt.

AWARD-6 (26 Wochen) – LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)
Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE“ standen keine Informationen aus der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) zur Verfügung.

Unerwünschte Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE“ konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in einem indirekten Vergleich - AWARD-5 – Harmony 3 (Dulaglutid vs. Glimepirid) – und - AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen (Dulaglutid vs. Glipizid) - berücksichtigt werden.

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" konnte ein Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen herangezogen werden. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich mit einem OR von 1,11 für Dulaglutid 0,75 mg und von 1,13 für Dulaglutid 1,5 mg ein numerischer Nachteil gegenüber der ZVT. Zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich die OR zu 1,18 und 1,25 für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg.

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis, welches für die Gesamtpopulation gezeigt wurde, bestätigen. Sowohl bis zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen waren Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT im Nachteil, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die OR wurden bis zum Zeitpunkt 52 Wochen mit 1,22 für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu der ZVT berechnet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen betrugen die OR 1,34 bzw. 1,21 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-8).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen gegenüber der ZVT ein numerischer Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil Patienten mit ≥ 1 UE unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei 84,4/85,2 % und unter der ZVT in der Studie Harmony 3 bei 83,1 % (Tabelle 4-109). Im indirekten Vergleich ergaben sich für den Zeitraum bis zu 104 Wochen OR von 1,27 und 1,37 numerisch zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 bzw. Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT, der Unterschied war nicht signifikant (Tabelle 4-8).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt.

Studienabbrüche wegen UE

In der Studie AWARD-5 galten strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} für die Definition einer persistierenden Hyperglykämie (s. Abschnitt 4.2.5.2), welche per Protokoll eine Beendigung der Studienteilnahme forderte. Diese Fälle wurden als „Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ definiert und gingen in die Gesamtzahl der Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod ein. Diese strikere Operationalisierung im Vergleich zu den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen, daher sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs vor diesem Hintergrund zu bewerten.

*AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE über die Studiendauer von 26 Wochen (AWARD-5) bzw. 30 Wochen (Arechavaleta 2011) ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund eines UE abbrachen, unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 4,0 % und 7,2 %, während dieser Anteil in der Studie Arechavaleta 2011 unter der ZVT zum Zeitpunkt 30 Wochen bei 0,6 % lag (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich ein OR von 3,33 zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein statistisch signifikanter OR von 6,28 zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

Der beschriebene Effekt wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Es ergaben sich ein OR von 4,57 für Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 8,32 für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zeigte sich im indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen ein nicht signifikanter Vorteil für beide Dosierungen von Dulaglutid (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag die Anzahl der Studienabbrüche unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 7,6 % und 10,9 %, während die Anzahl der Studienabbrüche in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 3,6 % lag (Tabelle 4-109). Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag die Anzahl der Studienabbrüche bei 21,2/21,1 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und 5,0 % unter der ZVT (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen für den Vergleich mit der ZVT ein OR von 0,59 für Dulaglutid 0,75 mg und von 0,87 für Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die berechneten OR bei 0,78 für Dulaglutid 0,75 mg und bei 0,77 für Dulaglutid 1,5 mg, jeweils im Vergleich zur ZVT (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse konnte der nicht signifikante Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT im Hinblick auf die Anzahl der Studienabbrüche bis zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen bestätigt werden (Tabelle 4-8). Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT 0,48 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT 0,91. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich ein OR von 0,74 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,87 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-8).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch nicht signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 lag die Anzahl der Studienabbrüche unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg bei 21,2/21,1 % und unter der ZVT in der Studie Harmony 3 bei 4,6 % (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen mit einem OR von 0,79 und mit einem OR von 0,78 ein statistisch nicht signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt.

*AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) zeigte sich bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-6 brachen bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 6,0 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und 3,3 % der Patienten unter der ZVT in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) die Studie wegen UE ab (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 26 Wochen ein OR von 3,99 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und ZVT (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse wurde der statistisch signifikante Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT für die „Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE“ zum Erhebungszeitpunkt 26 Wochen bestätigt (Tabelle 4-8).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (PT abdominelle Schmerzen)

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominelle Schmerzen)“ war definiert als Patienten mit ≥ 1 solchem gastrointestinalen unerwünschten Ereignis und konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in einem der indirekten Vergleiche - AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Dulaglutid vs. Glipizid) - berücksichtigt werden.

*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Wie aufgrund des Nebenwirkungsprofils eines GLP-1 Rezeptoragonisten zu erwarten, hatte eine höhere Anzahl der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen mindestens ein gastrointestinales unerwünschtes Ereignis – hier *Preferred Term* (PT) „abdominelle Schmerzen“ - als unter der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab sich ein OR von 1,68 bzw. 2,56 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 wurde unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 4,0 % und 5,9 % der Patienten mindestens ein solches Ereignis berichtet, während in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 2,1 % der Patienten mindestens ein Ereignis „PT abdominelle Schmerzen“ dokumentiert wurde (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial (Tabelle 4-8).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte dies mit einem OR von 1,23 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 2,76 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Tabelle 4-8).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)“ war definiert als Patienten mit ≥ 1 solchem gastrointestinalen unerwünschten Ereignis und konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in zwei indirekten Vergleichen - *AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Dulaglutid vs. Glipizid)* und *AWARD-5 – Harmony 3 (Dulaglutid vs. Glimepirid)* - berücksichtigt werden.

*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Diarrhoen zählen wie Erbrechen und Übelkeit zu den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Modul 2). Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg waren im indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bezüglich des Auftretens von Diarrhoen bis zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant im Nachteil (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 wurde unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 9,9 % und 14,5 % der Patienten mindestens ein Ereignis von Diarrhoe dokumentiert, und in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 unter der ZVT bei 5,5 % der Patienten (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 3,97 bzw. 6,09 für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse konnte der statistisch signifikante Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT bis zum Zeitpunkt 52 bestätigt werden (Tabelle 4-8). Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT 4,54 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT 6,38 (Tabelle 4-8).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Auftretens von Diarrhoen bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 wurden unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 11,9 % und 16,1 % der Patienten und unter der ZVT in der Studie Harmony 3 bei 7,8 % der Patienten Diarrhoen dokumentiert (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen mit einem OR von 2,48 bzw. 3,52 ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3 (Dulaglutid vs. Glimepirid)* nicht durchgeführt.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)“ war definiert als Anzahl der Patienten mit ≥ 1 solchem gastrointestinalen unerwünschten Ereignis und konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in einem indirekten Vergleich - AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Dulaglutid vs. Glipizid) - berücksichtigt werden.

AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid

Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg waren, wie aufgrund des Nebenwirkungsprofils eines GLP-1 Rezeptoragonisten zu erwarten, im indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bezüglich des Auftretens von Erbrechen bis zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch im Nachteil (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 wurde unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 7,6 % und 12,8 % der Patienten mindestens ein Ereignis von Erbrechen dokumentiert und unter der ZVT in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 bei 1,5 % der Patienten (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 1,99 bzw. 3,55 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse wurde der Effekt bestätigt und OR von 1,57 bzw. 2,59 berechnet (Tabelle 4-8). Das häufigere Erbrechen unter Dulaglutid im Vergleich zu einer Substanzklasse ohne eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen UE entspricht den Erwartungen für einen GLP-1 Rezeptoragonisten.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)“ wurde definiert als Anzahl der Patienten mit ≥ 1 solchen gastrointestinalen unerwünschten Ereignis und konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in zwei indirekten Vergleichen - *AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Dulaglutid vs. Glipizid)* und *AWARD-5 – Harmony 3 (Dulaglutid vs. Glimepirid)* - berücksichtigt werden.

AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid

Das Auftreten von Übelkeit ist, wie die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe und Erbrechen, eine erwartete Nebenwirkung der Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten. Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg waren im indirekten Vergleich gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bezüglich des Auftretens von Übelkeit bis zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant im Nachteil (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 trat unter Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 13,9 und 17,4 % der Patienten Übelkeit auf, unter der ZVT in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 dagegen bei 2,7 % der Patienten (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 2,81/3,67 für den Vergleich zwischen Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und der ZVT (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse konnte der statistisch signifikante Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bestätigt werden (Tabelle 4-8). Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR im Vergleich zu der ZVT 2,82 für Dulaglutid 0,75 mg und 3,16 für Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glimepirid

Im indirekten Vergleich zeigte sich bezüglich des Auftretens von Übelkeit bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-5 wurde unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 14,6 und 17,4 % der Patienten und in der Studie Harmony 3 bei 5,2 % der Patienten unter der ZVT Übelkeit dokumentiert (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein OR von 3,08 bzw. 3,81 und somit ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich *AWARD-5 – Harmony 3* (Dulaglutid vs. Glimepirid) nicht durchgeführt.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)

Der Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)“ war definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem der drei Ereignisse und konnte aufgrund geringer Ereignishäufigkeiten oder fehlender Informationen aus den Fremdstudien nur in einem indirekten Vergleich - AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) (Dulaglutid vs. Glimepirid) - berücksichtigt werden.

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2(Nauck 2009) (26 Wochen)
Dulaglutid vs. Glimepirid

Die Betrachtung des Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis von Diarrhoe, Erbrechen oder Übelkeit im indirekten Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) zeigte bis zum Zeitpunkt 26 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-8). In der Studie AWARD-6 berichteten bis zum Zeitpunkt 26 Wochen mindestens 39,5 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg ein solches Ereignis im Vergleich zu 17,0 % der Patienten unter der ZVT in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) (Tabelle 4-109). Im durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich mit einem OR von 4,12 ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

In der Sensitivitätsanalyse wurde der Effekt nur teilweise bestätigt. Es zeigte sich mit einem OR von 1,22 lediglich ein statistisch nicht signifikanter Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	0,06 [0,00; 1,53]; 0,090	0,06 [0,00; 1,53]; 0,090	-0,015 [-0,03; 0,00]; 0,046	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 1,5 mg	0,06 [0,00; 1,48]; 0,086	0,063 [0,00; 1,51]; 0,088	-0,016 [-0,03; 0,00]; 0,061	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	0,17 [0,01; 4,75]; 0,300	0,18 [0,01; 4,72]; 0,300	-0,010 [-0,03; 0,01]; 0,266	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,64 [0,20; 2,06]; 0,457	0,65 [0,21; 2,02]; 0,455	-0,012 [-0,05; 0,02]; 0,512	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,11 [0,37; 3,33]; 0,852	1,10 [0,38; 3,17]; 0,865	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,564	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	0,63 [0,17; 2,28]; 0,478	0,63 [0,18; 2,22]; 0,477	-0,012 [-0,05; 0,02]; 0,512	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,13 [0,34; 3,69]; 0,846	1,11 [0,35; 3,51]; 0,855	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,621	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,95 [0,42; 2,17]; 0,902	0,95 [0,44; 2,07]; 0,903	-0,003 [-0,05; 0,04]; 0,893	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,59 [0,74; 3,43]; 0,239	1,54 [0,75; 3,15]; 0,238	0,029 [-0,02; 0,08]; 0,251	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	0,86 [0,34; 2,19]; 0,756	0,87 [0,36; 2,10]; 0,756	-0,008 [-0,06; 0,04]; 0,760	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,70 [0,74; 3,92]; 0,210	1,64 [0,76; 3,57]; 0,210	0,034 [-0,02; 0,09]; 0,220	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,62 [0,32; 1,21]; 0,163	0,65 [0,36; 1,19]; 0,165	-0,042 [-0,10; 0,02]; 0,160	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,01 [0,56; 1,89]; 0,961	1,01 [0,59; 1,76]; 0,958	0,001 [-0,06; 0,06]; 0,983	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	0,61 [0,30; 1,25]; 0,178	0,64 [0,33; 1,23]; 0,179	-0,044 [-0,11; 0,02]; 0,170	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,08 [0,56; 2,08]; 0,816	1,07 [0,60; 1,92]; 0,815	0,008 [-0,06; 0,07]; 0,822	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,69 [0,31; 1,51]; 0,347	0,71 [0,35; 1,45]; 0,347	-0,030 [-0,10; 0,03]; 0,352	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,12 [0,53; 2,36]; 0,769	1,10 [0,56; 2,16]; 0,774	0,012 [-0,06; 0,08]; 0,732	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,11 [0,72; 1,74]; 0,630	1,03 [0,92; 1,16]; 0,610	0,022 [-0,06; 0,11]; 0,617	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,13 [0,72; 1,75]; 0,603	1,03 [0,92; 1,16]; 0,586	0,024 [-0,06; 0,11]; 0,59	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,22 [0,75; 1,97]; 0,424	1,06 [0,93; 1,20]; 0,408	0,039 [-0,05; 0,13]; 0,412	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,22 [0,76; 1,96]; 0,410	1,06 [0,93; 1,20]; 0,397	0,040 [-0,05; 0,13]; 0,399	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,18 [0,72; 1,94]; 0,517	1,03 [0,93; 1,13]; 0,578	0,023 [-0,05; 0,10]; 0,561	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,25 [0,76; 2,06]; 0,382	1,04 [0,94; 1,14]; 0,457	0,031 [-0,05; 0,11]; 0,436	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,34 [0,77; 2,32]; 0,300	1,05 [0,94; 1,16]; 0,386	0,038 [-0,04; 0,12]; 0,361	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,21 [0,71; 2,07]; 0,481	1,03 [0,93; 1,14]; 0,554	0,026 [-0,06; 0,11]; 0,533	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,27 [0,71; 2,25]; 0,422	1,05 [0,94; 1,17]; 0,408	0,037 [-0,05; 0,13]; 0,410	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,34 [0,75; 2,40]; 0,318	1,06 [0,95; 1,18]; 0,320	0,044 [-0,04; 0,13]; 0,318	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	3,33 [0,74; 15,02]; 0,117	3,33 [0,75; 14,46]; 0,113	0,010 [-0,02; 0,05]; 0,540	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	6,28 [1,47; 26,95]; 0,013	6,01 [1,44; 25,04]; 0,014	0,044 [0,00; 0,08]; 0,031	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Sensitivitätsanalyse [#])				
Dulaglutid 0,75 mg	4,57 [0,88; 23,68]; 0,070	4,46 [0,89; 22,47]; 0,070	0,022 [-0,01; 0,06]; 0,210	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	8,32 [1,72; 40,19]; 0,008	7,89 [1,68; 37,03]; 0,009	0,048 [0,01; 0,09]; 0,015	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,59 [0,25; 1,40]; 0,231	0,61 [0,27; 1,38]; 0,232	-0,028 [-0,08; 0,02]; 0,260	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,87 [0,37; 2,01]; 0,741	0,86 [0,39; 1,91]; 0,715	0,005 [-0,05; 0,06]; 0,863	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse [#])*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,48 [0,18; 1,27]; 0,140	0,50 [0,20; 1,26]; 0,142	-0,038 [-0,09; 0,01]; 0,131	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,91 [0,37; 2,23]; 0,832	0,90 [0,39; 2,10]; 0,808	0,01 [-0,05; 0,06]; 0,793	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,78 [0,39; 1,53]; 0,463	0,79 [0,42; 1,45]; 0,440	-0,011 [-0,08; 0,06]; 0,747	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,77 [0,39; 1,52]; 0,449	0,78 [0,42; 1,44]; 0,428	-0,013 [-0,08; 0,06]; 0,716	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse [#])*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,74 [0,35; 1,55]; 0,424	0,76 [0,39; 1,47]; 0,409	-0,018 [-0,09; 0,05]; 0,621	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,87 [0,42; 1,80]; 0,706	0,86 [0,45; 1,66]; 0,659	0,005 [-0,07; 0,08]; 0,882	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,79 [0,32; 1,93]; 0,600	0,80 [0,35; 1,83]; 0,590	-0,010 [-0,08; 0,06]; 0,786	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,78 [0,32; 1,91]; 0,588	0,79 [0,34; 1,82]; 0,579	-0,011 [-0,08; 0,06]; 0,756	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	3,99 [1,40; 11,41]; 0,010	3,64 [1,35; 9,80]; 0,012	0,09 [0,03; 0,15]; 0,005	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	11,79 [2,91; 47,80]; 0,0006	10,40 [2,69; 40,25]; 0,0007	0,118 [0,06; 0,17]; < 0,0001	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdominelle Schmerzen) bis zum Zeitpunkt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,68 [0,54; 5,27]; 0,372	1,66 [0,55; 5,02]; 0,371	0,015 [-0,02; 0,05]; 0,400	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,56 [0,86; 7,64]; 0,092	2,47 [0,86; 7,12]; 0,094	0,034 [-0,00; 0,07]; 0,072	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdominelle Schmerzen) bis zum Zeitpunkt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,23 [0,34; 4,43]; 0,749	1,23 [0,35; 4,25]; 0,747	0,004 [-0,03; 0,04]; 0,809	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,76 [0,87; 8,72]; 0,084	2,65 [0,87; 8,05]; 0,086	0,038 [-0,00; 0,08]; 0,066	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Diarrhoe)				
Dulaglutid 0,75 mg	3,97 [1,60; 9,87]; 0,003	3,67 [1,54; 8,72]; 0,003	0,074 [0,03; 0,12]; 0,002	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	6,09 [2,51; 14,80]; < 0,001	5,35 [2,30; 12,41]; < 0,001	0,119 [0,07; 0,17]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Diarrhoe) (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	4,54 [1,69; 12,21]; 0,003	4,15 [1,60; 10,63]; 0,003	0,084 [0,03; 0,14]; 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	6,38 [2,43; 16,75]; < 0,001	5,58 [2,23; 13,96]; < 0,001	0,122 [0,07; 0,18]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs, Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,48 [1,09; 5,67]; 0,031	2,30 [1,07; 4,91]; 0,032	0,070 [0,01; 0,13]; 0,028	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,52 [1,57; 7,91]; 0,002	3,12 [1,48; 6,52]; 0,003	0,112 [0,05; 0,18]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,99 [0,49; 8,03]; 0,335	1,89 [0,48; 7,43]; 0,362	0,047 [0,01; 0,08]; 0,011	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,55 [0,90; 13,99]; 0,070	3,19 [0,83; 12,21]; 0,091	0,099 [0,06; 0,14]; < 0,001	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,57 [0,38; 6,46]; 0,533	1,50 [0,38; 5,99]; 0,564	0,041 [0,00; 0,08]; 0,051	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,59 [0,65; 10,35]; 0,178	2,37 [0,61; 9,14]; 0,212	0,084 [0,04; 0,13]; < 0,001	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,81 [1,11; 7,13]; 0,030	2,55 [1,05; 6,20]; 0,039	0,086 [0,04; 0,14]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,67 [1,46; 9,22]; 0,006	3,20 [1,33; 7,69]; 0,009	0,122 [0,07; 0,17]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,82 [1,08; 7,37]; 0,035	2,54 [1,02; 6,31]; 0,046	0,094 [0,04; 0,15]; 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,16 [1,22; 8,20]; 0,018	2,79 [1,13; 6,90]; 0,026	0,109 [0,05; 0,17]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs, Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	3,08 [1,29; 7,35]; 0,011	2,78 [1,24; 6,23]; 0,013	0,093 [0,03; 0,15]; 0,003	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,81 [1,61; 9,03]; 0,002	3,32 [1,50; 7,38]; 0,003	0,122 [0,06; 0,19]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	4,12 [2,41; 7,02]; < 0,001	2,71 [1,87; 3,93]; < 0,001	0,29 [0,18; 0,40]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	1,22 [0,23; 1,81]; 0,322	1,15 [0,87; 1,53]; 0,322	0,04 [-0,04; 0,12]; 0,371	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
° + Metformin * In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2) für die Definition einer persistierenden Hyperglykämie, welche einen Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle forderte. Diese Studienabbrüche gingen in die Zahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod ein. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, OR: <i>Odds Ratio</i>, RR: relatives Risiko; vs.: <i>versus</i> Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.41/14.42/11.7.; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5.				

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle und des Anteils der Patienten mit ≥ 1 SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Basierend auf der im Vergleich zur ZVT (Sulfonylharnstoff) geringeren Häufigkeit von Hypoglykämien, insbesondere von Hypoglykämien insgesamt (Gesamtrate) und von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien unter Dulaglutid, ergibt sich ein **Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** und damit einen medizinischen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu *Sicherheit/Nebenwirkungen* ergibt sich trotz einer höheren Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) **kein Anhaltspunkt auf ein höheres Schadenspotenzial** unter einer Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg, welches eine Herabstufung des aufgrund des geringeren Hypoglykämierisikos festgestellten medizinischen Zusatznutzens rechtfertigen würde.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Anhand des indirekten Vergleiches gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glipizid) wurde der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid in Kombination mit Metformin für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, bei denen eine Therapie mit glukosesenkenden Arzneimitteln in Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Blutglukosekontrolle nicht mehr ausreichend war, beurteilt.

Metformin plus Sulfonylharnstoff ist die durch den G-BA festgelegte ZVT für die duale Kombinationstherapie (1). Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz lässt sich ein medizinischer Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der ZVT ableiten (Tabelle 4-9).

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* basiert auf qualitativ hochwertigen Studien mit Evidenzstufe Ib und es wurden validierte Endpunkte herangezogen. Aufgrund der mäßigen Ergebnissicherheit im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial der Studien bzw. der Endpunkte sowie der methodischen Unsicherheiten durch die Verwendung indirekter Vergleiche ist die vorhandene Evidenz methodisch generell geeignet, *Anhaltspunkte* auf einen Zusatznutzen zu generieren (Abschnitt 4.2.4). Da jedoch mit AWARD-5 (H9X-MC-GBCF) und AWARD-6 (H9X-MC-GBDE) zwei Studien mit Dulaglutid und mit Archavaleta 2011, LEAD-2 (Nauck 2009), Harmony 3 (Ahren *et al.* 2014) und Nauck 2007/Seck 2010 vier Studien für vier indirekte Vergleiche zur Verfügung standen, ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, ***Hinweise*** auf einen Zusatznutzen zu generieren (Tabelle 4-9).

Bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* konnte kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial festgestellt werden, welches eine Herabstufung des festgestellten medizinischen Zusatznutzens rechtfertigen würde.

Es konnte somit insgesamt ein ***Hinweis auf einen geringen medizinischen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT festgestellt werden.

Tabelle 4-9: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	<i>niedrigeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Todesfälle	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE[#]	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
[#] In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA _{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2) für die Definition einer persistierenden Hyperglykämie, welche einen Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle forderte. Diese Studienabbrüche gingen in die Zahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod ein. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Zusammenfassung der Aussagen zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen – Ergebnisse aus direkter Evidenz

Aus methodischen Gründen konnte in den indirekten Vergleichen nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Studien AWARD-5 und AWARD-6 zeigten aber eine hohe Wirksamkeit von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin bzw. von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur höchsten zugelassenen Dosis von Liraglutid (1,8 mg) sowie ein der Substanzklasse entsprechendes Verträglichkeitsprofil, das mit dem von Liraglutid 1,8 mg in AWARD-6 vergleichbar war. Es wurden sowohl patientenrelevante Endpunkte betrachtet, die auch für die indirekten Vergleichen berücksichtigt wurden, sowie weitere patientenrelevante Endpunkte (Abschnitt 4.3.1).

AWARD-5 (H9X-MC-GBCF) und AWARD-6 (H9X-MC-GBDE) stellen den Nutzen von Dulaglutid plus Metformin gegenüber der Kombination von Sitagliptin mit Metformin (AWARD-5) und Liraglutid 1,8 mg mit Metformin (AWARD-6) in Bezug auf die folgenden Endpunkte heraus:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %
- Veränderung des Körpergewichtes, des BMI und des Bauchumfanges
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D
- APPADL/IW-SP

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Nachfolgend wird lediglich zusammenfassend auf die Ergebnisse aus direkter Evidenz eingegangen, welche auch im indirekten Vergleich berücksichtigt worden sind. Die vollständige Ergebnisbeschreibung der zusätzlichen Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.3.1.

Morbidität

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert

In der Studie AWARD-5 war Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber Sitagliptin im gesamten Studienverlauf hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert statistisch signifikant im Vorteil (Abschnitt 4.3.1). Unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg konnte sowohl im Vergleich zu Sitagliptin als auch im Vergleich zur ZVT ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert festgestellt werden.

In der Studie AWARD-6 waren Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg nach 26 Wochen hinsichtlich der Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert vergleichbar. Beide Behandlungen konnten den HbA_{1c}-Wert effektiv und signifikant gegenüber dem Ausgangswert senken (Abschnitt 4.3.1). Die im indirekten Vergleich gegenüber Glimepirid vergleichbare HbA_{1c}-Senkung durch Dulaglutid wird folglich durch die direkte Evidenz bestätigt.

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ und $\leq 6,5\%$

In der Studie AWARD-5 war eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg einer Behandlung mit Sitagliptin zum Zeitpunkt 26 Wochen, 52 Wochen und 104 Wochen bezüglich des Anteils der Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ und $\leq 6,5\%$ statistisch signifikant im Vorteil (Abschnitt 4.3.1). Unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg erreichten sowohl im Vergleich mit Sitagliptin als auch im Vergleich mit der ZVT signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ bzw. $\leq 6,5\%$.

In der Studie AWARD-6 war die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg einer Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg bezüglich des Patientenanteils mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ und $\leq 6,5\%$ vergleichbar (Abschnitt 4.3.1). Damit unterstützten die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Dulaglutid 1,5 mg mit Liraglutid 1,8 mg die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT mit ähnlichen Anteilen der Patienten, die HbA_{1c} -Werte $< 7\%$ und $\leq 6,5\%$ erreichten.

Veränderungen des Körpergewichtes und des BauchumfangesVeränderungen des Körpergewichtes:

In der Studie AWARD-5 zeigte sich unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen eine gegenüber Sitagliptin statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion. Für den Zeitpunkt 104 Wochen war eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg numerisch und eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin statistisch signifikant im Vorteil (Abschnitt 4.3.1). Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg führte im Vergleich zur Studienvergleichstherapie Sitagliptin zu einer ausgeprägteren Gewichtsreduktion und in den indirekten Vergleichen gegenüber der ZVT zu einem statistisch signifikanten Vorteil.

In der Studie AWARD-6 war zum Zeitpunkt 26 Wochen die Gewichtsreduktion unter Dulaglutid 1,5 mg im Mittel um 0,7 kg geringer als unter Liraglutid 1,8 mg (Abschnitt 4.3.1). Gleichzeitig zeigte sich unter Liraglutid 1,8 mg in der LEAD-2 Studie (Nauck 2009) eine signifikante mittlere Gewichtsreduktion vom Ausgangswert, während es unter der ZVT zu einer mittleren Gewichtszunahme kam, sodass sich ein signifikanter mittlerer Gewichtsunterschied von -3,8 kg ergab.

Veränderungen des Bauchumfanges:

In der Studie AWARD-5 konnte zu den Zeitpunkten 26, 52 Wochen und 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg hinsichtlich einer mittleren Abnahme des Bauchumfanges gegenüber der Studienvergleichstherapie Sitagliptin gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1). In den indirekten Vergleichen gegenüber der ZVT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil.

In der Studie AWARD-6 war die Veränderung des Bauchumfanges kein berichteter Endpunkt.

Sicherheit/Nebenwirkungen

Hypoglykämien

Hypoglykämien (Gesamt):

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

In der Studie AWARD-5 war im Vergleich zu Sitagliptin nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie jeglicher Definition darstellbar. Nach 104 Wochen war dieser Unterschied noch vorhanden, aber statistisch nicht signifikant (Abschnitt 4.3.1). In den indirekten Vergleichen zeigten sich Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg statistisch signifikant im Vorteil gegenüber der ZVT.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

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

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte in der Studie AWARD-6 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. (Abschnitt 4.3.1). In der „bridging“ Studie für den indirekten Vergleich LEAD-2 (Nauck 2009) war dieser Anteil der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg statistisch signifikant geringer als unter Glimepirid. Auch Dulaglutid 1,5 mg zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Glimepirid statistisch signifikant im Vorteil.

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

In der Studie AWARD-5 konnte nach 52 Wochen und 104 Wochen bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (Blutglukoseschwellenwert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin zu Ungunsten von Dulaglutid dargestellt werden, während es zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin keinen signifikanten Unterschied gab (Abschnitt 4.3.1). In allen drei Studien, auf denen die indirekten Vergleichen basierten, war der Anteil der Patienten mit mindestens einer solchen Hypoglykämie unter Sitagliptin signifikant geringer als unter dem in der Studie verwendeten Sulfonylharnstoff. Ähnlich signifikante Unterschiede fanden sich in den adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und der ZVT bezüglich dieses Endpunktes zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Dulaglutid.

In der Studie AWARD-6 konnte zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid und Liraglutid) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anteile der Patienten mit mindestens einer solchen Hypoglykämie festgestellt werden (Abschnitt 4.3.1). Im indirekten Vergleich gegenüber Glimepirid (LEAD-2) zeigte sich Dulaglutid im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL statistisch signifikant im Vorteil.

Todesfälle

In der Studie AWARD-5 kam es bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zu insgesamt drei Todesfällen, davon keiner unter Dulaglutid 0,75 mg, ein Fall unter Dulaglutid 1,5 mg und zwei Fälle unter Sitagliptin. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu (Abschnitt 4.3.1). Auch im indirekten Vergleich konnte insgesamt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial festgestellt werden.

In der Studie AWARD-6 kam es im Studienverlauf von 26 Wochen weder unter Dulaglutid 1,5 mg noch unter Liraglutid 1,8 mg zu einem Todesfall (Abschnitt 4.3.1).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis weder für den Zeitraum von 52 noch 104 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich (Abschnitt 4.3.1). Auch in den indirekten Vergleichen konnte kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial festgestellt werden.

In der Studie AWARD-6 traten bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Studienverlauf von 26 Wochen insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf (Abschnitt 4.3.1). Für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE“ standen keine Informationen aus der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) zur Verfügung, daher konnte kein indirekter Vergleich berechnet werden.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE für den Zeitraum von 52 Wochen statistisch signifikant größer für Dulaglutid 1,5 mg und für den Zeitraum von 104 Wochen statistisch signifikant größer für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (Abschnitt 4.3.1). Im indirekten Vergleich zeigte sich für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff allerdings insgesamt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial.

In der Studie AWARD-6 waren die Behandlungen mit Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE vergleichbar (Abschnitt 4.3.1). Dieser Endpunkt konnte im indirekten Vergleich aufgrund geringer, fehlender Information nicht berücksichtigt werden.

Studienabbrüche wegen UE/Tod

Insgesamt brachen während des Studienverlaufs von 104 Wochen 21,2/21,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und 21,3 % der Patienten unter Sitagliptin die Studie AWARD-5 wegen eines UE/Tod ab. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant (Abschnitt 4.3.1). In den indirekten Vergleichen zeigte sich insgesamt kein gegenüber der ZVT erhöhtes Schadenspotenzial.

Während der Studie AWARD-6 brachen innerhalb von 26 Wochen 4,4 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und 1,7 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg die Studie wegen eines UE/Tod ab. Diesbezüglich konnten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede festgestellt werden (Abschnitt 4.3.1). Im indirekten Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5mg und der ZVT Glimepirid konnte hingegen ein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Diarrhoe

In der Studie AWARD-5 konnte bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg gegenüber Sitagliptin zu Ungunsten von Dulaglutid festgestellt werden. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid (beide Dosierungen) war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen statistisch signifikant (Abschnitt 4.3.1). In den indirekten Vergleichen zeigte sich für dieses UE ebenfalls ein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial gegenüber der ZVT.

Übelkeit

Bis Woche 52 der Studie AWARD-5 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg gegenüber Sitagliptin festgestellt werden. Der Nachteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen statistisch signifikant (Abschnitt 4.3.1). In den indirekten Vergleichen zeigte sich für dieses UE ein Hinweis auf ein gegenüber der ZVT erhöhtes Schadenspotenzial.

Erbrechen

In der Studie AWARD-5 konnte bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg gegenüber Sitagliptin festgestellt werden. Der Nachteil für Dulaglutid war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen sowohl für Dulaglutid (beide Dosierungen) statistisch signifikant (Abschnitt 4.3.1). In den indirekten Vergleichen zeigte sich hingegen kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial.

Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit

In der Studie AWARD-6 konnte bis zum Zeitpunkt 26 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Liraglutid 1,8 mg beobachtet werden (Abschnitt 4.3.1). Im indirekten Vergleich gegenüber der ZVT zeigte sich kein erhöhtes Schadenspotenzial.

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 bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterien), zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Metformin, bewertet werden. Die Bewertung erfolgt in den Kategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *Sicherheit/Nebenwirkungen* und auf Grundlage derjenigen klinischen Endpunkte, mit denen diese Kategorien in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert wurden.

Zur Behandlung von T2DM wird zum derzeitigen Stand nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ 2 Diabetes (9) ein Stufenprogramm empfohlen. Erst wenn die erste Stufe, die „Basistherapie“, mit Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucherentwöhnung (zusätzlich Behandlung weiterer Risikofaktoren, wenn indiziert) nach drei bis sechs Monaten keinen Erfolg (Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes im Bereich des individuell festgelegten Therapiezieles) zeigt, wird eine medikamentöse Therapie zusätzlich zu der nichtmedikamentösen Basistherapie empfohlen.

Zur initialen pharmakologischen Therapie ist Metformin das Antidiabetikum der ersten Wahl (9). Nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin sollen andere orale Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden. Wenn auch die pharmakologische Monotherapie nach drei bis sechs Monaten keinen Erfolg (Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes innerhalb des individuell festgelegten Therapiezielbereiches) zeigt, wird eine weitere Behandlungseskalation empfohlen.

Als nächste Stufe empfehlen die an der NVL beteiligten Fachgesellschaften verschiedene Kombinationstherapien, einschließlich einer zweifachen oralen antidiabetischen Therapie.

In der NVL wird betont, dass eine Senkung des HbA_{1c} unter einen vorgegebenen Zielwert von z. B. $\leq 6,5\%$ nur dann angestrebt werden soll, wenn dies ohne Kombination von hypoglykämisierenden Therapeutika erreicht werden kann. Dabei soll bei der Festsetzung des Behandlungszielbereiches "zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen" abgewogen werden (9).

In die gleiche Richtung weist die Forderung der amerikanischen Fachgesellschaft *American Diabetes Association*, ADA, wenn sie die Reduktion von Hyperglykämien und von Hypoglykämien als gleichrangige Therapieziele einfordert:

“The ultimate goal of the glycemic management of diabetes is a lifetime of euglycemia without hypoglycemia” (18).

Jede Therapiemöglichkeit, die bei gleicher oder besserer glykämischer Kontrolle geeignet ist, die Rate an Hypoglykämien zu reduzieren bzw. Hypoglykämien zu vermeiden, ist somit als therapeutische Alternative anzusehen.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation entspricht den Anforderungen der Fachinformation von *Trulicity*[®]. Dieses ist u. a. in Kombination mit Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung indiziert.

Intervention:

Dulaglutid ist ein GLP-1 (*Glukagon-like-Peptide-1*) Rezeptoragonist. *Trulicity*[®] (Dulaglutid) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu erreichen, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Für die Kombinationstherapie ist im Allgemeinen die empfohlene Dosierung Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich. Die in der Studie ebenfalls ermittelten Ergebnisse für eine Dosierung von 0,75 mg einmal wöchentlich werden zusätzlich dargestellt, da diese Dosierung nicht nur die empfohlene Dosis für die Monotherapie ist, sondern auch als optionale Anfangsdosis in der Kombinationstherapie für möglicherweise gefährdete Patienten in Betracht gezogen werden kann.

Trulicity[®] (Injektionslösung in einem Fertigpen) wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

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

Vergleichstherapie:

Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) entspricht der vom G-BA (Beratungsanforderung 2013-B-087) am 23.10.2013 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (1). Da zur Darstellung des Zusatznutzens keine direkt vergleichende Studie von Dulaglutid gegen die ZVT zur Verfügung stand, wurden indirekte Vergleiche herangezogen.

Endpunkte:

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Dulaglutid, soweit auf der Basis von AWARD-5 und AWARD-6 Daten vorhanden, berücksichtigt:

Tabelle 4-10: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität*	
Morbidität	
	Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA_{1c}-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, des Body Mass Index (BMI) und des Bauchumfanges kardiovaskuläre Morbidität** nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund 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*** 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 Lebensqualität	
	<i>The European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D/VAS)</i> <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL)/</i> <i>Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP)</i>
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 ≥ 1 SUE Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod[#] Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Nutzendimension	Endpunkte
	Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
	Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter 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 <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # In der Studie AWARD-5 galten strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} für die Definition einer persistierenden Hyperglykämie (s. Abschnitt 4.2.5.2), welche per Protokoll eine Beendigung der Studienteilnahme forderte. Diese Fälle wurden als „Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ definiert und gingen in die Gesamtzahl der Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod ein. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. ## Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen <i>Preferred Terms</i> für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei für AWARD-5 und für AWARD-6 unter den <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: <i>Visual Analog Scale</i>	

Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt HbA_{1c}-Reduktion wurden dargestellt und darüber hinaus mit anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Häufigkeit des Erreichens von HbA_{1c}-Werten in empfohlenen therapeutischen Bereichen ausgewertet. Auch die Veränderungen hinsichtlich des mittleren Körpergewichtes, des BMI bzw. des Bauchumfanges und der Anteil der Patienten mit Hypoglykämien unterschiedlicher Definition wurden dargestellt.

Typ 2 Diabetes mellitus tritt oft assoziiert mit Übergewicht/Adipositas, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen auf. Als wichtigen Risikofaktor dieses Symptomenkomplexes benennt z. B. die NVL die Adipositas. Insbesondere eine vermehrte intraabdominelle Fetteinlagerung ist ein Risikofaktor sowohl für das Auftreten eines Typ 2 Diabetes mellitus als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen. 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).“ (9).

Erster Schritt der Therapie des T2DM soll daher immer eine Änderung der Lebensgewohnheiten mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion und einer Steigerung der körperlichen Aktivität sein. In Anlehnung an die NICE-Leitlinie 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.“(11).

Ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie, der in Veränderungen von Körpergewicht und BMI zum Ausdruck kommt, wird daher als vorteilhaft angesehen und die Gewichtsreduktion stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (9, 21).

Studientypen:

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsgebiet sind 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 4-11) formuliert.

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Einschlusskriterien		Details
E1	Studienpopulation	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterien), die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit glukosesenkenden Mitteln keine ausreichende Blutglukosekontrolle aufweisen.
E2	Intervention*	Kombinationsbehandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche) und Metformin (≥ 1.500 mg)
E3	Vergleichstherapie	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
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 (Tabelle 4-1) genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
A5	Studientypen	nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, <i>Case Reports</i>
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
* Im Gegensatz zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel mussten Studien für indirekte Vergleiche den entsprechenden Brückenkomparator – für AWARD-5 Sitagliptin in Kombination mit Metformin und für AWARD-6 Liraglutid in Kombination mit Metformin – als Intervention aufweisen. ** Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <i>clinicaltrials.gov</i>) können ebenfalls berücksichtigt werden CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; ggf.: gegebenenfalls; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: <i>World Health Organization</i>		

Studienpopulation:

Die Studienpopulation ergibt sich aus der Population, für die Dulaglutid im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Hierbei handelt es sich um erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die unter Therapie mit anderen Antidiabetika, zusätzlich zu einer Diät und Bewegung, keine ausreichend kontrollierten Blutglukosewerte aufweisen.

Intervention:

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

Vergleichstherapie:

Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) entspricht der vom G-BA (Beratungsanforderung 2013-B-087) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (1). Da keine direkt vergleichende Studie für die Darstellung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur ZVT zur Verfügung stand, wurden indirekte Vergleiche herangezogen.

Studientyp:

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsgebiet sind RCT.

Studiendauer:

Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dies entspricht auch den Vorgaben der EMA (19).

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 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 des DIMDI durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.12.14). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die vollständigen Suchprofile befinden sich im 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen 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.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Gewährleistung der Vollständigkeit der Evidenzgrundlage zu Dulaglutid (in 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/ictip) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden, relevanten Studien durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde ohne Einschränkungen mit den Stichworten „*Dulaglutide*“ bzw. „*LY2189265*“ gesucht. Wo möglich, wurde die Suche eingeschränkt auf Studien der Phasen II, III und IV. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken gemäß der Einschlusskriterien durch zwei unabhängige Reviewer. Die Suche diente der Identifizierung von relevanten direkt vergleichenden 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*“ gesucht 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Durch Identifikation der Studien AWARD-5 und AWARD-6, in denen Dulaglutid in Kombination mit Metformin mit den aktiven Komparatoren Sitagliptin und Liraglutid, beides ebenfalls in Kombination mit Metformin, in Bezug auf Effektivität und Sicherheit untersucht wurde, ergaben sich als Brückenkomparatoren Sitagliptin und Liraglutid in Kombination mit Metformin für den nachfolgenden Suchschritt.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Um sicherzustellen, dass alle Studien, welche Daten zum Vergleich der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) mit den Brückenkomparatoren Sitagliptin bzw. Liraglutid in Kombination mit Metformin darstellen, berücksichtigt worden sind, wurden die Studienregister *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/ictcp) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien mit den Brückenkomparatoren durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde ohne Einschränkungen mit den Stichworten „*sitagliptin AND metformin*“ (indirekte Vergleiche mit AWARD-5) und „*liraglutid(e) AND metformin*“ (indirekte Vergleiche mit AWARD-6) gesucht. Wo möglich, wurde die Suche eingeschränkt auf Studien der Phasen II, III und IV. 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 direkt vergleichender Studien mit den Brückenkomparatoren.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „*Title*“, „*Textfelder*“, „*Active Substance*“ und „*Product name/code*“ nach den Brückenkomparatoren mit den Stichworten „*sitagliptin?*“, „*metformin*“ bzw. „*liraglutide*“, „*metformin*“ gesucht und die Suchfelder mit „*UND*“ 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 direkt vergleichender Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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 Rechenschritte. 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 4-11) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im Gegensatz zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel mussten Studien für indirekte Vergleiche den entsprechenden Brückenkompator – für AWARD-5 Sitagliptin in Kombination mit Metformin und für AWARD-6 Liraglutid in Kombination mit Metformin – als Intervention aufweisen. 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 Bewerter) 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 und 4.3.2.1.1.4) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern:

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in der Studienregistersuche identifizierten Studien für Dulaglutid wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-11) von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter) 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.

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*“ Diabetes mellitus Typ-2 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.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Die in der Studienregistersuche identifizierten Studien für indirekte Vergleiche wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-11) von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter) und im Konsens behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.2.1.1.4) 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*“ Diabetes mellitus Typ-2 entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) im Vergleich mit den Brückenkomperatoren Sitagliptin und Liraglutid in Kombination mit Metformin 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 die ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) im Vergleich mit den Brückenkomperatoren Sitagliptin und Liraglutid in Kombination mit Metformin 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 der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) im Vergleich mit den Brückenkomparatoren Sitagliptin bzw. Liraglutid in Kombination mit Metformin 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.

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, im Registerbericht und den Publikationen 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 fanden, 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, wie für dieses Dossier, 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 4-12: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	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 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹⁰. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹¹ bzw. STROBE-Statements¹² 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 wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (23) beschrieben. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E 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 4-19 bis Tabelle 4-25 dargestellt.

¹⁰ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹¹ 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.

¹² 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 sind die Studien AWARD-5 und AWARD-6.

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studienteilnehmer in Tabelle 4-21 bis Tabelle 4-25 sowie eine graphische Darstellung zu den Studienpopulationen finden sich im Anhang 4-E. Für folgende *Baseline*-Patientencharakteristika wurden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Abstammung
- Land
- Erkrankungsdauer
- kardiovaskuläres Risiko (u. a. anhand von vorbestehender Hypertonie, Dyslipidämie und der kardiovaskulären Krankengeschichte)
- HbA_{1c}

- Körpergewicht
- *Body Mass Index* (BMI)
- Bauchumfang
- bisherige Begleitmedikation bzw. Arzneimittelgruppen

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 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 ausgewertet. Die „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und die „Verkürzung der Krankheitsdauer“ wurden durch folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %
 - Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Veränderungen des Körpergewichtes, des BMI und des Bauchumfanges
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D
- APPADL/IW-SP

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 Ereignis
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- die 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, dichotome Variablen 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 einem der Behandlungsarme wurde anstelle des relativen Risikos das *Peto Odds Ratio* (Peto-OR) berechnet. Alle Effektmaße sind mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben.

Alle durchgeführten *post-hoc* Analysen dichotomer Variablen waren unadjustiert, d. h. basierten auf einfachen Vierfeldertafeln. Wenn nicht anders angegeben, wurden hierfür zwei statistische Modelle bzw. Analysen für den Vergleich der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg vs. Sitagliptin 100 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin 100 mg bzw. vs. Liraglutid 1,8 mg durchgeführt. Im Gegensatz hierzu fassten die präspezifizierten Analysen der Studienberichte im Normalfall alle Behandlungsgruppen in einem einzigen Modell zusammen.

Dichotome Endpunkte

Das RR und das OR wurden als Dulaglutid *über* Sitagliptin bzw. Liraglutid berechnet. Die ARD wurde als Dulaglutid *minus* Sitagliptin bzw. *minus* Liraglutid berechnet.

Die Interpretation der Ergebnisse ist wie folgt:

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

Bei positiv besetzten Ereignissen bedeuten Effektschätzer RR bzw. OR > 1 einen Vorteil für Dulaglutid und RR bzw. OR < 1 einen Vorteil für Sitagliptin bzw. Liraglutid. Für den Effektschätzer ARD bedeuten Ergebnisse > 0 einen Vorteil für Dulaglutid und Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Sitagliptin bzw. Liraglutid.

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 4-13: Übersicht der Analyseansätze für dichotome Endpunkte

Vierfeldertafel-Szenario	Schätzer	95 % KI	p-Wert
Häufigkeiten = 0 in beiden Behandlungsgruppen	Keine Analysen		
Häufigkeit ≥ 1 in einer Behandlungsgruppe und 0 in der anderen Gruppe	RR -> Peto's OR OR: +0.5 (**) ARD	asymptot. KI asymptot. KI (**) exaktes KI (*)	Fisher's exakter Test Fisher's exakter Test Z-Test (***)
Häufigkeiten ≥ 1 in beiden Behandlungsgruppen, aber ≤ 1% in mind. einer Zelle	RR -> Peto's OR OR ARD	asympt. 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 OR ARD	asymptot. KI exaktes KI exaktes KI (*)	Fisher's exakter Test Fisher's exakter Test Z-Test (***)
Häufigkeiten ≥ 1 in beiden Behandlungsgruppen und > 5 % in allen Zellen	RR OR ARD	asymptot. KI asymptot. KI asymptot. KI	Chi ² -test Chi ² -test Z-Test (***)
(*) exakte, nicht bedingte KI-Grenzen (siehe EXACT statement in SAS PROC FREQ) (**) + 0,5 addiert zu allen Zelloberhäufigkeiten. (***) Stetigkeits-adjustierter Chi ² -Test (Z-Test) Quelle: Bradburn <i>et al.</i> (25) ;Borenstein <i>et al.</i> (26).			

Genauere Informationen zu den angenommenen Verteilungen und verwendeten statistischen Modellen befinden sich in den entsprechenden Kapiteln der Analysepläne sowie den dazugehörigen Auswertetabellen (27, 28). Für alle Analysen wurde SAS Version 9.2 oder höher verwendet.

Operationalisierung/Validität/Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität:

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).

Morbidität:

Unter Morbidität wurden folgende Endpunkte untersucht: Blutglukosekontrolle – Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % bzw. ≤ 6,5 %, Veränderung des Körpergewichtes, des *Body Mass Index* (BMI) und des Bauchumfanges, kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und nicht kardiale, nicht zerebrale vaskuläre Morbidität.

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Die Blutglukosekontrolle wurde anhand der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA_{1c}-Messung war Visite 4) bis Woche 26, 52 und 104 (AWARD-5) bzw. bis Woche 26 (AWARD-6) dargestellt (bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare (LOCF) imputiert); zusätzlich wurden auch MMRM-Analysen dargestellt. Der HbA_{1c}-Wert wurde für alle Studienteilnehmer in einem Zentrallabor bestimmt. Der HbA_{1c}-Wert wurde in Kombination mit folgenden Effektparametern dargestellt:

- Anteil Patienten, die in Woche 26, 52 und 104 einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichen

Die Blutglukosekontrolle, gemessen am HbA_{1c}-Wert, wurde weiterhin im Zusammenhang mit Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle interpretiert. Diese werden im Folgenden kurz definiert:

Eine persistierende, schwere Hyperglykämie lag gem. Studienprotokoll von AWARD-5 vor, wenn Nüchternblutglukose (FBG) bzw. HbA_{1c}-Werte jenseits der nachfolgend dargestellten Grenzwerte (Tabelle 4-14) auftraten. Wenn diese Grenzwerte erreicht bzw. überschritten wurden, mussten die Patienten die Studie beenden, was zu einer im Vergleich zu anderen Studien höheren Zahl der Studienabbrüche aufgrund von UE beigetragen haben kann.

Tabelle 4-14: Grenzwerte für Nüchternblutglukose (FBG) und HbA_{1c} zur Definition einer unzureichenden glykämischen Kontrolle

Visit:	5-7	8	9	10	11-15
Woche:	2-8	9-12	13-26	27-39	40-104
FBG:	> 15,0 mmol/L > 270 mg/dL	> 13,3 mmol/L > 240 mg/dL	> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL	> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL	--
oder					
HbA_{1c}:	--	--	--	> 8,5 %	> 8,0 %
FBG: <i>Fasting Blood Glucose</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin Quelle: Studienbericht AWARD-5 (20), Tabelle GBCF.4.					

Des Weiteren lag für AWARD-5 eine persistierende Hyperglykämie vor, wenn:

- die Nüchternblutglukosewerte aus der Blutglukose-Selbstmessung über mindestens zwei Wochen jenseits der Grenzwerte (Tabelle 4-14) lagen, ohne dass sie durch eine interkurrente Erkrankung oder durch eine pharmakologische Behandlung hätten erklärt werden können,
- die Nüchternblutglukosewerte jenseits der Grenzwerte aus Tabelle 4-14 lagen, diese aber den Nüchternblutglukosewerte aus der Glukose-Selbstmessung und/oder den HbA_{1c}-Werten widersprachen, erhielt der Patient eine wiederholte intensiverte Ernährungsschulung und eine wiederholte Messung des Nüchternblutglukose Wertes nach einem Monat. Wenn der Nüchternblutglukosewert dann immer noch den oben genannten Kriterien entsprach, musste der Patient die Studie beenden.

Eine persistierende, schwere Hyperglykämie lag gem. Studienprotokoll von AWARD-6 nur vor, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren:

- korrekte Befolgung der zugeordneten Behandlung
- Abwesenheit von Ereignissen, die zu einem erhöhten Blutglukosewert führen können

und basierend auf den folgenden Grenzwerten der Nüchternplasmaglukose:

- durchschnittlicher FPG > 270 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten sechs Wochen nach Randomisierung oder
- durchschnittlicher FPG > 240 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) nach den ersten sechs Wochen bis zwölf Wochen nach Randomisierung oder

- durchschnittlicher FPG > 200 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) zu einem beliebigen Zeitpunkt nach den ersten zwölf Wochen

Eine Senkung des HbA_{1c} ist in der antidiabetischen Therapie von klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c} um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden (8).

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts sind zentrales Ziel der Diabetestherapie. Die NVL Typ 2 Diabetes sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA_{1c}-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. In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c} -Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (9-11).

In einer Teilstudie (UKPDS 35) der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass das Risiko für diabetische Komplikationen eng mit der früheren Hyperglykämie assoziiert ist und jede Reduktion des HbA_{1c} das Risiko von Komplikationen reduzieren kann, wobei das niedrigste Risiko bei HbA_{1c}-Werten im Normalbereich (< 6,0 %) gesehen wurde. In der Analyse der UKPDS-Daten wurde gezeigt, dass sich bei einer Senkung des HbA_{1c}-Werts um 1 % das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37 % und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16 % verringert (8). In der Studie „*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*“ (ADVANCE) bewirkte die intensivste antihyperglykämische Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression von Nephropathien und mikro- sowie makrovaskulärer Erkrankungen (29).

Eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen an dem längerfristigen Parameter HbA_{1c}, stellt daher im Sinne des patientenrelevanten Endpunktes „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ das wichtigste Therapieziel dar. Die Patientenrelevanz wird dann noch erhöht, wenn diese optimierte, normnahe glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien und/oder ohne eine Gewichtszunahme bzw. idealerweise mit einer Gewichtsabnahme erreicht werden kann. Selbst eine moderate Gewichtsabnahme von 2-5 % stellt einen supportiven Faktor für die Verbesserung der glykämischen Einstellung dar.

Eine Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (ACCORD-, ADVANCE-, UKPD- und VADT-Studie) zeigte eine statistisch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutglukosesenkung (30, 31). Schließlich legte eine *Follow-Up*-Untersuchung von Patienten der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutglukoseeinstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann, selbst wenn diese gute Stoffwechseleinstellung nicht über die gesamte Länge des Zeitraumes erhalten werden konnte (32).

In der Studie AWARD-5 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit glukosesenkenden Mitteln keine ausreichende Blutglukosekontrolle, definiert als HbA_{1c}-Wert $> 7\%$ und $\leq 9,0\%$, erreichten. Der primäre Endpunkt war die Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts zwischen dem Ausgangswert und Woche 52.

In der Studie AWARD-6 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von ≥ 1500 mg/ Tag keine ausreichende Blutglukosekontrolle, definiert als HbA_{1c}-Wert $> 7\%$ und $\leq 10,0\%$, erreichten. Der primäre Endpunkt war die Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts zwischen dem Ausgangswert und Woche 26.

Die Operationalisierung dieser Endpunkte in der Studie entspricht der in deutschen Leitlinien dargestellten Behandlungspraxis, und diese Endpunkte sind Parameter zur Beurteilung des Therapiefortschritts. Damit sind die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der HbA_{1c}-Wert ist als Ergebnisparameter zur Bewertung von Arzneimitteln von der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) (19) und auch anderen Zulassungsbehörden, wie der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) (33) anerkannt.

Veränderungen des Körpergewichtes, des Body Mass Index (BMI) und des Bauchumfanges

Gewichtsveränderungen wurden anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in Kilogramm von Studienbeginn bis Woche 26, 52 und 104 (AWARD-5) bzw. bis Woche 26 (AWARD-6) gemessen. Bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (LOCF) imputiert; zusätzlich wurden MMRM-Analysen durchgeführt.

Für AWARD-6 wurde die Veränderung des BMI anhand der absoluten Änderung in kg/m² von Studienbeginn bis Woche 26 (mittels MMRM-Analysen) erfasst.

Für AWARD-5 wurde die Veränderung des Bauchumfanges anhand der absoluten Änderung in cm von Studienbeginn bis Woche 26/52/104 erfasst.

Eine Insulinresistenz wird insbesondere durch Übergewicht bzw. Adipositas, vor allem die abdominelle Adipositas, sowie Bewegungsarmut gefördert. Die Insulinresistenz ist ein wesentlicher ätiopathogenetischer Faktor beim Typ 2 Diabetes mit erheblichem Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. 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 (34).

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 sowie der Blutglukoseeinstellung gilt die Gewichtsreduktion daher als patientenrelevantes Therapieziel (9, 21).

Die Bedeutung der Gewichtsreduktion und der Senkung des kardiovaskulären Risikos wird auch durch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD hervorgehoben (21). Dementsprechend empfiehlt die NVL, bei einem *Body Mass Index* von 27 - 35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m² eine Abnahme von > 10 % anzustreben (9). 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_{1c} gewertet (15).

„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 A1c by 0.2 % to 0.3 %.”

Eine antidiabetische Therapie sollte daher einen gewichtsneutralen oder im Idealfall einen gewichtsreduzierenden Effekt aufweisen.

Die Patienten sollen motiviert werden, ihr Bewegungsverhalten eigenverantwortlich und nachhaltig zu verbessern und die Veränderungen in ihren Alltag zu integrieren (35). Diese Motivation kann möglicherweise durch eine antidiabetische Medikation mit einem gewichtssteigernden Effekt geschwächt werden und zu einer allgemeinen Frustration des Patienten und einer unzureichenden Akzeptanz der gesamten Therapie führen.

Daher wurden Veränderungen des Körpergewichtes, des BMI oder ggfs. des Bauchumfanges als patientenrelevant betrachtet. Wegen der besonderen Bedeutung des viszeralen Fetts für das kardiovaskuläre Risiko wurde in der Studie AWARD-5 mit der Messung des Bauchumfanges als möglichem Hinweis auf Veränderungen der viszeralen Fettmenge ein weiterer patientenrelevanter Endpunkt erfasst.

Kardiovaskuläre Morbidität

Die kardiovaskuläre Morbidität wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis (zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen, SOC für kardiale Ereignisse) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (AWARD-5) bzw. bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (AWARD-6) dargestellt.

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

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

Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle wurden von unabhängigen, verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bewertet und ggf. bestätigt (adjudiziert).

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 zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen (AWARD-5) bzw. bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (AWARD-6) dargestellt. Dabei wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* für AWARD-5 berücksichtigt:

- *HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS*
 - zerebrovaskuläres Ereignis
 - zerebrale Ischämie
 - ischämischer Schlaganfall
 - lakunärer Schlaganfall
- *HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS*
 - Veränderungen der Karotisarterie
 - vertebrobasiläre Insuffizienz

- *HLT: Bewusstseinsstörungen*
 - o Ohnmacht
- *HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse*
 - o transiente ischämische Attacke

Für AWARD-6 wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* berücksichtigt:

- *HLT: Bewusstseinsstörungen*
 - o Schläfrigkeit
- *HLT: Erkrankungen im Zusammenhang mit erhöhtem intrakraniellm Druck*
 - o Hirnödem

Die Auswahl der analysierten Terms erfolgte aus der Gesamtliste der TEAEs (evtl. ohne Adjudizierung) nach MedDRA SMQs.

Dabei wurden Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit zerebrovaskulärer Expertise bestätigt.

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Die vaskuläre Morbidität wurde anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis, im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (*SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere*) bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen (AWARD-5) bzw. bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (AWARD-6) dargestellt. Dabei wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* für AWARD-5 berücksichtigt:

- *HLT: Parästhesie and Dysästhesie*
 - o Parästhesie
 - o brennendes Gefühl
- *HLT: sensorische Abnormalitäten NEC*
 - o Hypästhesie
 - o Sensibilitätsstörung

- *HLT: chronische Polyneuropathien*
 - diabetische Neuropathie
- *HLT: periphere Neuropathien NEC*
 - periphere Neuropathien
- *HLT: gastrointestinale Erkrankungen NEC*
 - diabetische Gastropathie
- *HLT: Aortennekrose und vaskuläre Insuffizienz*
 - Aortenstenose
- *HLT: periphere vaskuläre Erkrankungen NEC*
 - periphere vaskuläre Erkrankungen
- *HLT: unspezifische Nekrose und vaskuläre Insuffizienz NEC*
 - Arteriosklerose
- *HLT: periphere Vasokonstriktion, Nekrose und vaskuläre Insuffizienz*
 - vorübergehendes Hinken
 - diabetische vaskuläre Erkrankung
- *HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes*
 - diabetischer Fuß
- *HLT: Retinopathien NEC*
 - diabetische Retinopathie
- *HLT: Strukturveränderungen der Retina*
 - Ablösung der Retina
 - Makulopathie

- *HLT: Infektionen und Entzündungen der Retina, Choroidea und des Glaskörpers*
 - diabetisches retinales Ödem
 - Makulaödem
- *HLT: Blutungen des Auges und vaskuläre Erkrankungen NEC*
 - retinale Hämorrhagien
- *HLT: Veränderungen des Urins*
 - Mikroalbuminurie
 - Proteinurie
 - Albuminurie
- *HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC*
 - diabetische Nephropathie
 - Nephropathie

Zusammenfassend wurden

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

beschrieben.

Für AWARD-6 wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* erfasst:

- *HLT: Parästhesie and Dysästhesie*
 - Parästhesie
- *HLT: sensorische Abnormalitäten NEC*
 - Hypästhesie
- *HLT: akute Polyneuropathien*
 - Polyneuropathie
- *HLT: periphere Neuropathien NEC*
 - periphere Neuropathien
 - periphere sensomotorische Neuropathien
- *HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes*
 - diabetische Ulzeration
- *HLT: Retinopathien NEC*
 - Retinopathie
- *HLT: Veränderungen des Urins*
 - Proteinurie

Zusammenfassend wurden

- die *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre und makrovaskuläre** Morbidität,
- die *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre** Morbidität,
- die *SOC Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes* unter nichtkardiale nichtzerebrale **makrovaskuläre** Morbidität

beschrieben.

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, also Schädigungen der kleinkalibrigen Gefäße in der Retina, der Niere und im peripheren Nervensystem, von Makroangiopathien mit 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 neue antidiabetische Therapeutika entwickelt werden, um die glykämische Kontrolle, gemessen am HbA_{1c}, zu verbessern und damit akute Hyperglykämien und längerfristig mikrovaskuläre Komplikationen zu reduzieren (36). Obwohl eine unzureichende glykämische Kontrolle auch mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer, also makrovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist und

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

entwickeln (9), ist es bisher nicht gelungen eindeutig zu bestätigen, dass die verbesserte glykämische Kontrolle regelmäßig mit einem kardiovaskulären Nutzen verbunden ist (36).

Anhand einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien bei Personen mit T2DM konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des HbA_{1c}-Werts um 1 % (absolut) mit einer Risikoerhöhung kardiovaskulärer Erkrankungen um 18 % (95 %-KI 10; 26 %) einhergeht (37). Daraus ließe sich im Umkehrschluss ableiten, dass eine möglichst normnahe glykämische Kontrolle mittel- und langfristig auch das Risiko makrovaskulärer Folgeerkrankungen bzw. Komplikation des T2DM reduzieren kann. Wenngleich die verfügbaren Endpunktstudien signifikante methodische Limitierungen aufweisen, so unterstreichen die Ergebnisse von Follow-up und Metaanalysen diese Assoziation (8, 30, 31, 38-40).

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 (36).

In klinischen Studien werden basierend auf regulatorischen Vorgaben aus Gründen der allgemeinen Sicherheit grundsätzlich alle unerwünschten Ereignisse, die während der Intervention berichtet werden, erfasst („Treatment Emergent Adverse Events“ TEAE) und analysiert. Dies schließt selbstverständlich auch alle berichteten kardio-, zerebro- und alle nichtkardialen-, nicht zerebralen vaskulären Ereignisse ein.

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

In diesem Zusammenhang wurden über die Phase-II und -III Studien für Dulaglutid definierte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse von einem unabhängigen, verblindeten externen Gutachter-Gremium mit kardiologischer Expertise evaluiert und bestätigt. Das Ziel eines solchen Komitees ist es einerseits dazu beizutragen kardiovaskuläre Sicherheitssignale frühzeitig zu erkennen und andererseits zu verhindern, dass durch nicht bestätigte Berichte solcher Ereignisse ein artefiziell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben wird (36).

Es wird dabei auch anerkannt, dass Metaanalysen von Sicherheitsdaten aus allen klinischen Studien der Phasen II und III, im Gegensatz zu speziell dazu konzipierten randomisierten, kontrollierten Studien mit einer entsprechenden statistischen Fallzahl, keine verlässliche Evidenz für die Beantwortung solcher Sicherheitsfragen im Hinblick auf ein potenzielles Risiko 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 zuvor von regulatorischer Seite definierte, obere Grenzwerte für die *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 (36). 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 erfolgte über die Phase-II und Phase-III Studien für Dulaglutid entsprechend eine Metaanalyse kardiovaskulärer Ereignisse (*Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina*).

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 nach jetzigem Stand im Jahre 2019 erwartet werden.

Somit besteht Konsens, dass klinische Studien der Phasen II und III, wie sie für die Zulassung neuer Antidiabetika durchgeführt werden, in der Regel auf die Untersuchung der antihyperglykämischen Wirksamkeit ausgerichtet sind und somit einerseits von zu kurzer Dauer und andererseits hinsichtlich des Studiendesigns ungeeignet sind, um einen potenziell vorteilhaften Effekt einer optimierten glykämischen Einstellung auf das vaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes hinreichend deutlich zu machen.

Der G-BA fordert auf der Basis des genannten Zusammenhangs zwischen der glykämischen Einstellung und dem Risiko für vaskuläre Folgekomplikationen die Analyse kardio-, zerebro- und nicht-kardialer bzw. nicht-zerebraler vaskulärer Ereignisse aus klinischen Zulassungsstudien als patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Therapie und insbesondere auch für die frühe Nutzenbewertung (30, 31, 41).

Wie oben ausgeführt, sind Zulassungsstudien für neue antidiabetische Therapieoptionen nicht zur validen Beurteilung eines vaskulären Nutzens konzipiert, und kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre sowie andere vaskuläre Ereignisse werden nur im Rahmen der Sicherheitsevaluation erfasst und beurteilt. Dennoch wurden die in der vorliegenden klinischen Studie in Zusammenhang mit Sicherheitsaspekten erfasst 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:

EQ-5D

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde anhand des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens zum Zeitpunkt 26, 52 und 104 Wochen (AWARD-5) bzw. zum Zeitpunkt 26 Wochen (AWARD-6) gemessen. Der EQ-5D deckt als generisches Messinstrument alle relevanten Teilbereiche der allgemeinen Lebensqualität ab. Dabei erfasst er folgende Dimensionen:

- Beweglichkeit/Mobilität
- Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen
- allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen/körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Jede der fünf Dimensionen ist in drei Einheiten unterteilt, *kein Problem*, *einige oder moderate Probleme* und *extreme Probleme*, die mit eins, zwei oder drei bewertet werden. Die Antworten zu den fünf Dimensionen werden gemäß der Methode von Dolan *et al.* 2002 (42) in einen Indexwert (UK/US-Population basierter Index) umgewandelt. Im zweiten Teil schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand).

Der EQ-5D-Index wurde bereits in mehreren Studien mit der Indikation Typ 2 Diabetes mellitus zur Erfassung der Lebensqualität angewandt und stellt ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Typ 2 Diabetes mellitus dar. Vor allem die VAS eignet sich sehr gut zur Ermittlung von Schmerz, Behinderung, Krankheitsaktivität und Gemütszustand. Somit ist der EQ-5D ein verlässliches Messinstrument. Die EQ-5D-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (43).

Des Weiteren wurde die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der krankheitsspezifischen Fragebögen IWQoL-Lite (AWARD-5), APPADL und IW-SP (AWARD-6) dargestellt.

IWQoL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite)

Der IWQoL-Lite (*Impact of Weight on Quality of Life-Lite*) Fragebogen ist ein standardisiertes und mehrdimensionales Instrument zur Erfassung der adipositaspezifischen Lebensqualität durch Selbsteinschätzung, welches für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen konzipiert und psychometrisch überprüft wurde. Der IWQoL-Lite besteht aus insgesamt 31 Items, welche fünf Dimensionen adipositaspezifischer Lebensqualität erfassen (44).

Da die FDA diese Instrument für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als nicht geeignet erachtet, wurden stattdessen der APPADL und IW-SP verwendet (45).

APPADL (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire)

Der APPADL (frühere Bezeichnung IW-ADL (*Impact of Weight on Activities of Daily Living*)) 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 30 Minuten lang an anstrengenden körperlichen Aktivitäten 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 (Impact of Weight on Self-Perception)

Der *IW-SP* 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.

Der *IW-SP* Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und Adipositas (47).

Patientenpräferenz

Es wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung in einer Population von Patienten mit Typ 2 Diabetes durchgeführt, die vor einem erstmaligen Wechsel von einer oralen zu einer injektablen Diabetestherapie standen. Dadurch sollten neben den in den klinischen Studien eingesetzten Instrumenten zur Lebensqualität die Präferenzen der Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität im Rahmen der Erkrankung und ihrer Therapieoptionen im Allgemeinen erfasst werden.

Anhand einer indirekten Befragung in einer Patientenstichprobe und der anschließenden Auswertung mittels Conjoint-Analyse wird dabei der deutsche Versorgungskontext abgebildet.

Im Rahmen dieser vom IQWiG grundsätzlich akzeptierten Methode der Patientenpräferenz-Untersuchung, die in Modul 3 beschrieben ist, ergaben sich verschiedene Attribute, die für die befragten Patienten vorrangige Bedeutung haben. Die Patienten maßen zum einen der Häufigkeit und den vorgegebenen Zeitpunkte notwendiger Injektionen (33,1 %), dem Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und dem allgemeinen Lebensgefühl (16,7 %), sowie der Häufigkeit von Unterzuckerungen bzw. der Abwesenheit von Hypoglykämien (15,0 %) die größte Bedeutung bei. 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 den Ergebnissen des APPADL und des *IW-SP* in der AWARD-6 Studie. Die Patientenpräferenz-Untersuchung bestätigt zudem die Annahme, dass der Einfluss der antidiabetischen 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 Alternative gewählt haben, bei der eine aus ihrer Sicht flexible und möglichst normale Teilnahme am täglichen Leben geboten wurde.

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie Aspekte einer antidiabetischen und insbesondere injektiblen Therapie identifiziert werden, die für den Patienten von besonderer Wichtigkeit sind.

Diese Ergebnisse korrespondieren im Wesentlichen mit den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Einfluss des Gewichts auf physische Fähigkeiten im Alltag und die Selbstwahrnehmung sowie die Angst vor Hypoglykämien im Rahmen der AWARD-5 und AWARD-6 Studien und unterstreichen damit auch die Relevanz dieser Parameter für den Patienten (48).

Sicherheit/Nebenwirkungen:*Hypoglykämien*

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend benannten Hypoglykämien bis Woche 26, 52 und 104 (AWARD-5) bzw. bis Woche 26 (AWARD-6) 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* (18) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (19) 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 physiologischerweise die Gegenregulation durch ansteigende Glukagonspiegel einsetzt. Zum anderen kann nach früheren Episoden mit Glukosespiegeln < 70 mg/dL die sympathoadrenale Reaktion auf weitere Hypoglykämien abgeschwächt sein oder ganz ausbleiben, so dass der Patient die Hypoglykämie nicht mehr angemessen wahrnimmt (*hypoglycemia unawareness*) (18). Der niedrigere *cut-off* mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA 'Note for Guidance' (49) aus dem Jahr 2002, die für klinische Studien einen gegenüber der klinischen Praxis niedrigeren Grenzwert forderte, 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 ≤ 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 (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 ≤ 70 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 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 Hypoglykämie: Jegliches Hypoglykämieereignis, das nicht während der Schlafenszeit stattfand.
- unbestimmte Hypoglykämie: Ereignis ohne Angaben zu typischen Symptomen 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, Glukagon oder der Durchführung von Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Regeneration nach Normalisierung der Blutglukosewerte 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 z. B. Sitagliptin und Saxagliptin vom G-BA bereits bestätigt (50, 51).

Hypoglykämien können zu Störungen des myokardialen Blutflusses mit konsekutiven Ischämien und myokardiale Schäden führen. Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom (52).

Bestimmte Personengruppen sind besonders gefährdet, wenn sie eine Hypoglykämie erleiden (wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe oder an Maschinen arbeiten, sowie allein lebende Senioren). Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit, kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen und bedingt für den Patienten einen erheblichen Verlust der Mobilität und eine eingeschränkte Berufstätigkeit (53). Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird (21) (Modul 3).

Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ 2 Diabetes (54-57). Bei der Minderung der Lebensqualität spielen Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien eine Rolle (54, 56-58). Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben (58).

Eine blutglukosesenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, benennt die aktuelle NVL aus diesen Gründen als oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie. Nicht zuletzt bedürfen Hypoglykämien häufig stationärer Behandlung, einhergehend mit einem zusätzlichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem (59, 60).

Da das Ziel, Hypoglykämien zu vermeiden, dem Ziel einer optimalen Glykämiekontrolle häufig entgegensteht, muss das immanente Hypoglykämierisiko eines Wirkstoffs in die Therapieentscheidung einfließen. Eine besondere Bedeutung haben in diesem Zusammenhang iatrogene Hypoglykämien bzw. die Vermeidung von Hypoglykämien im Verhältnis zu der verwendeten Vergleichstherapie.

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

Die folgenden Sicherheitsendpunkte wurden für die Zeitpunkte 52 Wochen und 104 Wochen (AWARD-5) bzw. von 26 Wochen (AWARD-6) dargestellt:

- Anzahl Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- 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. Unter unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus 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 erhoben.

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-Erhöhen (≥ 1 pankreatisches Enzym $\geq 3 \times$ ULN (*Upper Limit of Normal*) und bei wiederholter Untersuchung bestätigt)

Alle diese Fälle von akuter Pankreatitis, Verdacht auf eine akute Pankreatitis, asymptomatisch erhöhten pankreatischen Enzymwerte oder einem 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
- Serumamylase und/oder -lipase ≥ 3 -fach oberhalb ULN (*Upper Limit of Normal*), oder
- charakteristische Veränderungen im Sinne einer akuten Pankreatitis im Computertomogramm (CT) oder in der Magnetresonanztomographie (MRI)

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

Schilddrüse betreffende Ereignisse

Auf der Basis präklinischer, tierexperimenteller Hinweise wurden als Ereignisse von besonderem Interesse mögliche Hinweise auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse erhoben und ggfs. adjudiziert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50 %, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 pg/mL waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL. Lagen solche Befunde vor, musste die Messung innerhalb eines Monats wiederholt werden. Bei gleichbleibendem Ergebnis (< 10 % Veränderung) konnte der Patient die Studie fortsetzen, bei einer Zunahme des Wertes ≥ 10 % musste der Patient die Behandlung absetzen und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen. Patienten mit einer Zunahme ≥ 50 % des Calcitoninwertes im Vergleich zum Ausgangswert und einem absoluten Calcitoninwert von > 35 pg/mL mussten die Behandlung absetzen und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen. In der Studie AWARD-5 mussten Patienten mit einem Calcitoninwert > 100 pg/mL die Studie beenden.

Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende berichtete UE wie zum Beispiel endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht-spezifizierte, einschließlich Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle verfügbaren Informationen aus Schilddrüsen-Biopsien gesammelt.

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 (9). 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 in der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft. Einerseits spiegeln die betrachteten Endpunkte die krankheitsbedingte Morbidität wider und andererseits bilden sie patientenrelevante Therapieziele ab, beschreiben die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz und reflektieren damit den Gesundheitszustand des Patienten. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft hat (34). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel 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 Effekten¹³ 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 verwendet¹⁴ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁵ 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.

¹³ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹⁴ 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.

¹⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation unterschieden.

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.

Mithilfe von Sensitivitätsanalysen soll neben Robustheit der Ergebnisse die Möglichkeit überprüft werden, dass methodische Faktoren die Schlussfolgerungen aus diesen Ergebnissen modifizieren. 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 Variationen, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

AWARD-5:

Für die primäre Analyse stetiger Zielvariablen wurde entweder eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels Imputierung des letztverfügbaren Wertes (*Last Observation Carried Forward*, LOCF Methode) oder eine Mixed-Model Repeated-Measurements (MMRM) Analyse angewandt. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung zum Ausgangswert“ waren eine LOCF ANCOVA auf der Basis der PP-Population, sowie MMRM-Analysen auf der Basis der ITT- und der PP-Population.

AWARD-6:

Für die primäre Analyse stetiger Zielvariablen wurde entweder eine MMRM Analyse oder eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels Imputierung des letztverfügbaren Wertes (LOCF Methode) angewandt. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung zum Ausgangswert“ waren MMRM-Analysen auf der Basis der PP- und der *Completer* Population, sowie eine LOCF ANCOVA auf der Basis der ITT-Population.

Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen des indirekten Vergleiches durchgeführt wurden, werden im Abschnitt 4.2.5.6 (*Indirekte Vergleiche*) beschrieben.

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 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 konnte eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse nicht durchgeführt werden, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene der einzelnen Studien.

A priori waren für AWARD-5 Subgruppenanalysen für die Endpunkte "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung zum Ausgangswert", "Veränderung des Körpergewichtes" und "unerwünschte Ereignisse" für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- Ländereffekte (Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer ($< \text{mediane Dauer}$, $\geq \text{mediane Dauer}$)
- BMI ($< \text{medianer BMI}$, $\geq \text{medianer BMI}$)

Für AWARD-6 waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung zum Ausgangswert" und "Veränderung des Körpergewichtes" für folgende Subgruppenkategorien *a priori* geplant:

- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)
- Ländereffekte (Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)
- BMI (< medianer BMI, ≥ medianer BMI)

Basierend auf dem für Metaanalysen vorgegebenen p-Wert von < 0,2 wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Detail dargestellt.

Der Zusatznutzen in der Kombinationstherapie (Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg + Metformin) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde durch indirekte Evidenz nachgewiesen. Die direkte Evidenz (gegenüber Sitagliptin + Metformin) wurde lediglich unterstützend dargestellt. Der Publikation zur Studie, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurde, konnten keine Angaben zu Subgruppenanalysen entnommen werden, daher wurde auf weitere vom Studienprotokoll und -bericht abweichende Subgruppenanalysen 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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁶. 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“¹⁷, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁸ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁹, 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 ist²⁰.

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 untersuchen²¹.

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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

²⁰ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²¹ 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 Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Systematische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt wie in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschrieben.

Suchstrategien

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Daten aus Fremdstudien für indirekte Vergleiche

Zur Gewährleistung einer einheitlichen Vorgehensweise wurde im Umgang mit Fremdstudien so verfahren, dass grundsätzlich die Daten der vorliegenden Publikationen gegenüber den Daten aus Registerberichten bevorzugt wurden. Dies ist wie folgt begründet:

- die berücksichtigten Publikationen geben bereits durch Titel/Abstract eine Zusammenfassung des Studiendesigns, der Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen (CONSORT 2010 Item ¹),
- die berücksichtigten Publikationen geben hinreichende Informationen über Hintergrund und Ziele der Studien in der Einleitung (CONSORT 2010 Item ²),
- die berücksichtigten Publikationen liefern im Methodenteil Informationen zu Studiendesign (CONSORT 2010 Item ³), Teilnehmern (CONSORT 2010 Item ⁴), Interventionen (CONSORT 2010 Item ⁵), Ergebnissen (CONSORT 2010 Item ⁶), Fallzahl (CONSORT 2010 Item ⁷), Randomisierung (CONSORT 2010 Item ⁸), *Allocation Concealment* (CONSORT 2010 Item ⁹), Implementierung (CONSORT 2010 Item ¹⁰), Verblindung (CONSORT 2010 Item ¹¹) und statistischen Methoden (CONSORT 2010 Item ¹²),
- die berücksichtigten Publikationen liefern durch die Ergebnisdarstellung Informationen über die Patienten im Studienverlauf (CONSORT 2010 Item ¹³), die Rekrutierung (CONSORT 2010 Item ¹⁴), *Baseline* Charakteristika (CONSORT 2010 Item ¹⁵), die analysierten Gruppengrößen (CONSORT 2010 Item ¹⁶) und Ergebnisse (CONSORT 2010 Item ¹⁷).
- weiterhin wird in den Diskussionen der jeweiligen Publikation den Limitierungen (CONSORT 2010 Item ²⁰), der Übertragbarkeit (CONSORT 2010 Item ²¹) der Ergebnisse und deren Interpretation (CONSORT 2010 Item ²²) Rechnung getragen.

Die in den Publikationen dargestellten Inhalte sind folglich im Vergleich zu den Informationen aus Registereinträgen deutlich besser an die Anforderungen des CONSORT-Statements (23) angelehnt.

Methodik der indirekten Vergleiche

Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) in der Indikation Typ 2 Diabetes mellitus wurden adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien nicht verfügbar waren. Die indirekten Vergleiche wurden auf Basis der Methode nach Bucher (69) für binäre und metrische Endpunkte durchgeführt. Dabei wurden nur Studien verwendet, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben, d. h. Studien mit einem vergleichbaren Studiendesign, vergleichbarer Studienpopulation und einem gemeinsamen Brückenkomparator.

Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der Einzelstudien der binären Endpunkte wurden auf Basis einer *Vierfeldertafel* für die Studien berechnet, um Konsistenz in der Berechnung der Effektmaße zwischen den Studien mit Dulaglutid und der ZVT zu gewährleisten. Daher wurden im indirekten Vergleich diese neu berechneten Effektmaße verwendet und nicht die in den Studienberichten berichteten und unter zusätzlicher Evidenz dargestellten Effektmaße.

Behandlungseffekte für stetige Endpunkte, die als Änderung zum Ausgangswert ausgewertet wurden, sind mittels eines *Unpaired T-Test* analysiert worden.

Metaanalysen

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid in Kombination mit Metformin und für die ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltet. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Sitagliptin und Liraglutid (je in Kombination mit Metformin) in diesen Vergleichen als Brückenkomparatoren dienten.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Untersuchung auf Heterogenität

Für die Studie AWARD-5 über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin ergaben sich drei mögliche indirekte Vergleiche zur ZVT. Der indirekte Vergleich 1 über die Studie Arechavaleta 2011 bezieht sich auf den Erhebungszeitpunkt 26/30 Wochen (AWARD-5/Arechavaleta 2011). Der indirekte Vergleich 2 über die Studie Nauck 2007/Seck 2010 bezieht sich auf die Erhebungszeitpunkte 52 Wochen und 104 Wochen. Der dritte Vergleich (indirekter Vergleich 3) mit der Studie Harmony 3 analysiert die Endpunkte zum Zeitpunkt 104 Wochen Studiendauer. Die unterschiedlichen Analysezeitpunkte führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Metaanalyse ein verzerrtes Bild ergäben. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Für die Studie AWARD-6 ist ein indirekter Vergleich (indirekter Vergleich 4) über die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) mit Liraglutid + Metformin als Brückenkomparator für den Analysezeitpunkt 26 Wochen möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Brückenkomparatoren der indirekten Vergleiche 1 und 3 erfolgte auch diesbezüglich keine Untersuchung auf Heterogenität der Ergebnisse.

Analyse binärer Endpunkte

Für den indirekten Vergleich wurde die Methode nach Bucher verwendet (69). Dabei wurde ein *Odds-Ratio* (OR) mit dazugehörigem Standardfehler (SE) und 95 % Konfidenzintervall (KI), wie nachfolgend beschrieben, berechnet:

$$OR = \frac{OR_{AC}}{OR_{AB}} = \exp(\log(OR_{AC}) - \log(OR_{AB}))$$

$$SE(\log(OR_{BC})) = \sqrt{SE(\log(OR_{AC}))^2 + SE(\log(OR_{AB}))^2}$$

$$95\% \text{ KI}(OR_{BC}) = \exp(\log(OR_{BC}) \pm 1.96 \times SE(\log(OR_{BC})))$$

Die Bezeichnung OR_{AB} steht in diesem Fall für das *Odds Ratio* der Behandlung B im Vergleich zu A, während OR_{AC} das *Odds Ratio* für die Behandlung C im Vergleich zu A beschreibt. Folglich steht die Bezeichnung OR_{BC} für das Effektmaß des indirekten Vergleiches zwischen C und B.

Analoge Berechnungen wurden für das relative Risiko (RR) durchgeführt.

Für die Berechnung der absoluten Risikodifferenz (ARD) wurden die Berechnungen wie folgt vorgenommen:

$$aRD_{BC} = aRD_{AC} - aRD_{AB}$$

$$SE(aRD_{BC}) = \sqrt{SE(aRD_{AC})^2 - SE(aRD_{AB})^2}$$

$$95\% \text{ KI}(aRD_{BC}) = aRD_{BC} \pm 1.96 \times SE(aRD_{BC})$$

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

$$MWD_{BC} = MWD_{AC} - MWD_{AB}$$

$$SE(MWD_{BC}) = \sqrt{SE(MWD_{AC})^2 + SE(MWD_{AB})^2}$$

$$95\% \text{ KI}(MWD_{BC}) = MWD_{BC} \pm 1.96 \times SE(MWD_{BC})$$

Die Bezeichnung MWD_{AB} gibt die Mittelwertdifferenz (MWD) für den Vergleich der Behandlungen A und B an. MWD_{AC} hingegen die Mittelwertdifferenz der Behandlungen A und C. Folglich steht die Bezeichnung MWD_{BC} für das Effektmaß des indirekten Vergleiches zwischen C und B.

Verwendete Software

Zur Berechnung der indirekten Vergleiche wurden sowohl MS-Excel als auch SAS Version 9.2 oder höher verwandt.

Sensitivitätsanalysen

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurde neben der Analyse der ITT-Population Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in welchen die Studienpopulationen der Studien AWARD-5 und AWARD-6 jeweils an die Einschlusskriterien der Vergleichsstudien angepasst wurden.

Die dargestellte Population der Studie AWARD-5 erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der Studie Archavaleta 2011 (3):

- $HbA_{1c}\text{-Wert} \geq 6,5 \% \leq 9,0 \%$.

Die Studie Nauck 2007/Seck 2010 gab als Einschlusskriterium einen HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % bis $\leq 10,0$ % an und die Studie Harmony 3 einen HbA_{1c}-Wert von 7 % bis 10 %, sodass eine zusätzliche Anpassung an diese Charakteristika nicht vorgenommen wurde. Weitere Einschlusskriterien wie z. B. Alter und Metformin-Dosis stimmen bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden (4-6).

Die dargestellte Population der Studie AWARD-6 erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der Studie LEAD-2 (Nauck 2009)(7, 70):

- HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % $\leq 11,0$ %
- BMI ≤ 40 kg/m².

Weitere Einschlusskriterien wie z. B. Alter und Metformin-Dosis stimmen bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren (6, 20).

Neben der Anpassung der Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studien AWARD-5 und AWARD-6 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c}-Zielwertes $< 6,5$ % berücksichtigt und bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert < 56 mg/dL ausgewertet.

In der Sensitivitätsanalyse wurden die nachfolgenden Endpunkte untersucht:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
 - o Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - o Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} $< 6,5$ %
- Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
 - o Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Todesfälle

- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.

Der für die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen gewählte Ansatz kann durch die Brechung der Randomisierung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Hierbei hat das Einschlusskriterium für den HbA_{1c} den größten Einfluss auf die veränderten Patientenzahlen der Sensitivitätsanalysen. Da jedoch in beiden AWARD-Studien die Randomisierung nach dem HbA_{1c}-Ausgangswert stratifiziert war ($\leq / > 8,5$ %), wird das Verzerrungspotenzial der Sensitivitätsanalysen als sehr gering angesehen.

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 4-15: 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	<u>Injektionspen</u> ED Placebo, s. c.
H9X-CR-GBDK	nein	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)
H9X-EW-GBDL	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	<u>Part A</u> zwei von drei Dosierungen Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und Placebo (ED, s. c., gesunde Studienteilnehmer) <u>Part B</u> 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 vier verschiedene Behandlungsgruppen: normale/milde/moderate/schwere Leberfunktionsstörung)
H9X-JE-GBCB*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,3 mg/1 mg/3 mg/6 mg, ED, s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (ED, s. c.)
H9X-JE-GBCG	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1-3x tgl. oral) <u>Glimepirid</u> Glimepirid (1-3 mg/Tag, 1-3x tgl., oral) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCL*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Gruppe 1</u> Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) <u>Gruppe 2</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) oder Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCZ	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,25 mg /0,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

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	<u>Gruppe 1</u> Periode 1 Dulaglutid (0,1 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (1,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (6,0 mg, s. c.) oder Placebo <u>Gruppe 2</u> Periode 1 Dulaglutid (0,3 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (3,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (12,0 mg, s. c.) oder Placebo
H9X-MC-GBCC*	nein	ja	abgebrochen	1 Tag	<u>Dula</u> Dulaglutid (7 oder 4 mg**, ED, s. c.) <u>Moxifloxacin</u> Moxifloxacin (400 mg, ED, oral) <u>Placebo</u> 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</u> Dulaglutid (0,05/0,3/1,0/3,0/5,0/8,0 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBCO	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	<u>Part 1</u> 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) <u>Part 2</u> 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	<u>Sequenz A:</u> 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) <u>Sequenz B</u> 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</u> Dulaglutid (0,15 mg/0,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDE AWARD-6	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) <u>Liraglutid</u> Liraglutid (0,6 mg, q. d., s. c., 7 Tage, dann 1,2 mg, q. d., s. c., 7 Tage lang, dann 1,8 mg, q. d., s. c., 7 Tage lang) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDG AWARD-8	nein	ja	laufend	24 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Glimepirid (nicht näher definiert) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.) + Glimepirid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBDI AWARD-9	nein	ja	laufend	28 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 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	<u>Part A</u> Dulaglutid (0,1 mg, ED, intravenöse Injektion) <u>Part B</u> Dulaglutid (1,5 mg, s. c. ED/0,1 mg, ED, intravenöse Injektion) <u>Part C</u> 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)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	<u>Behandlung 1</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang) <u>Behandlung 2</u> Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s. c.)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	nein	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)
* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden. ED: Einzeldosis; q. d.: <i>quaque die</i> (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); tgl.: täglich Quelle: (71)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-15 wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: 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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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-GBCH*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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-GBDC AWARD-3	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Die Studie enthält die falsche Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Lispro ±Metformin/Glargin + Lispro ±Metformin). (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) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
H9X-MC-GBDJ REWIND	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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden. A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2 Quelle: (71)	

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.

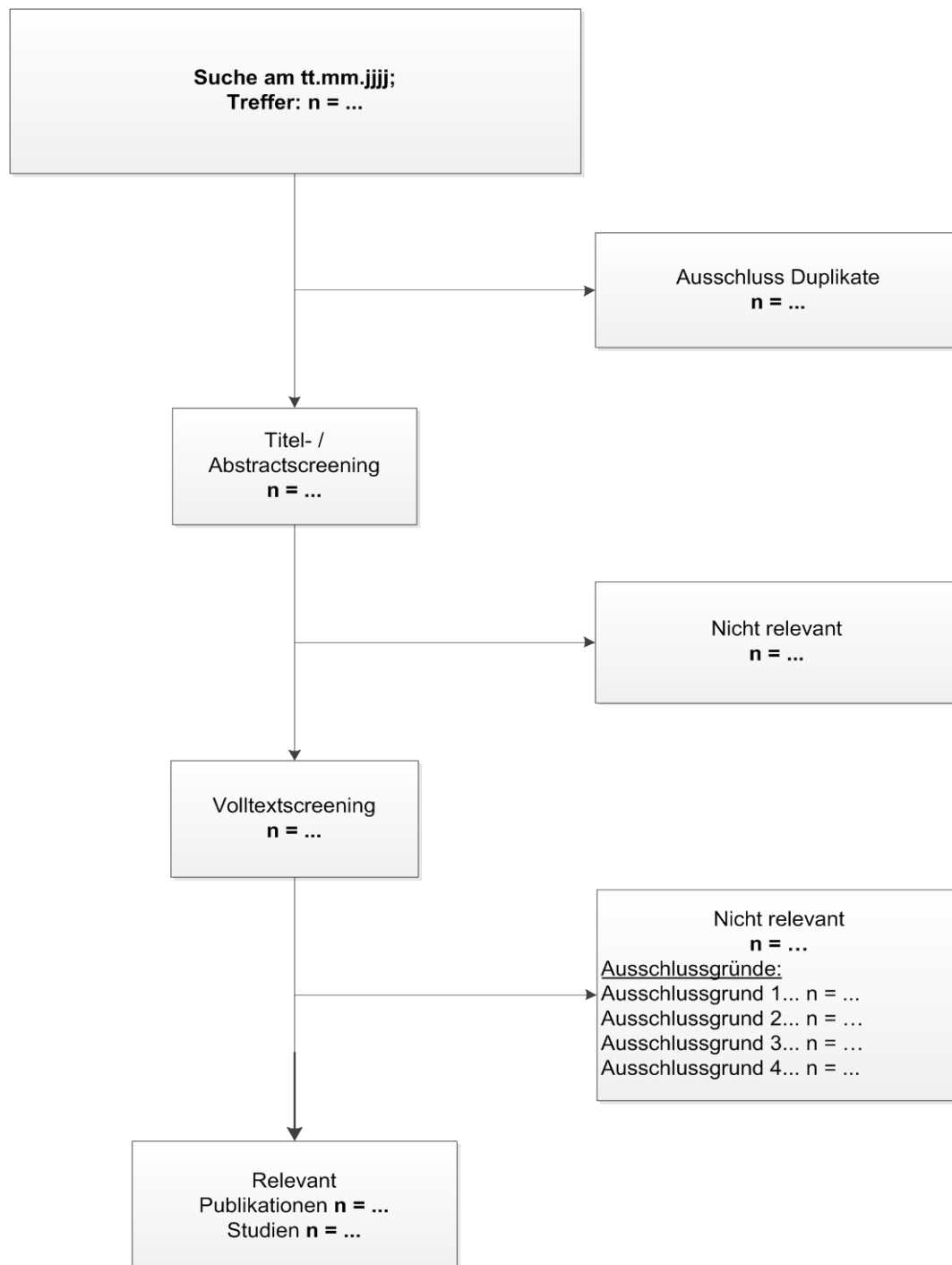


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

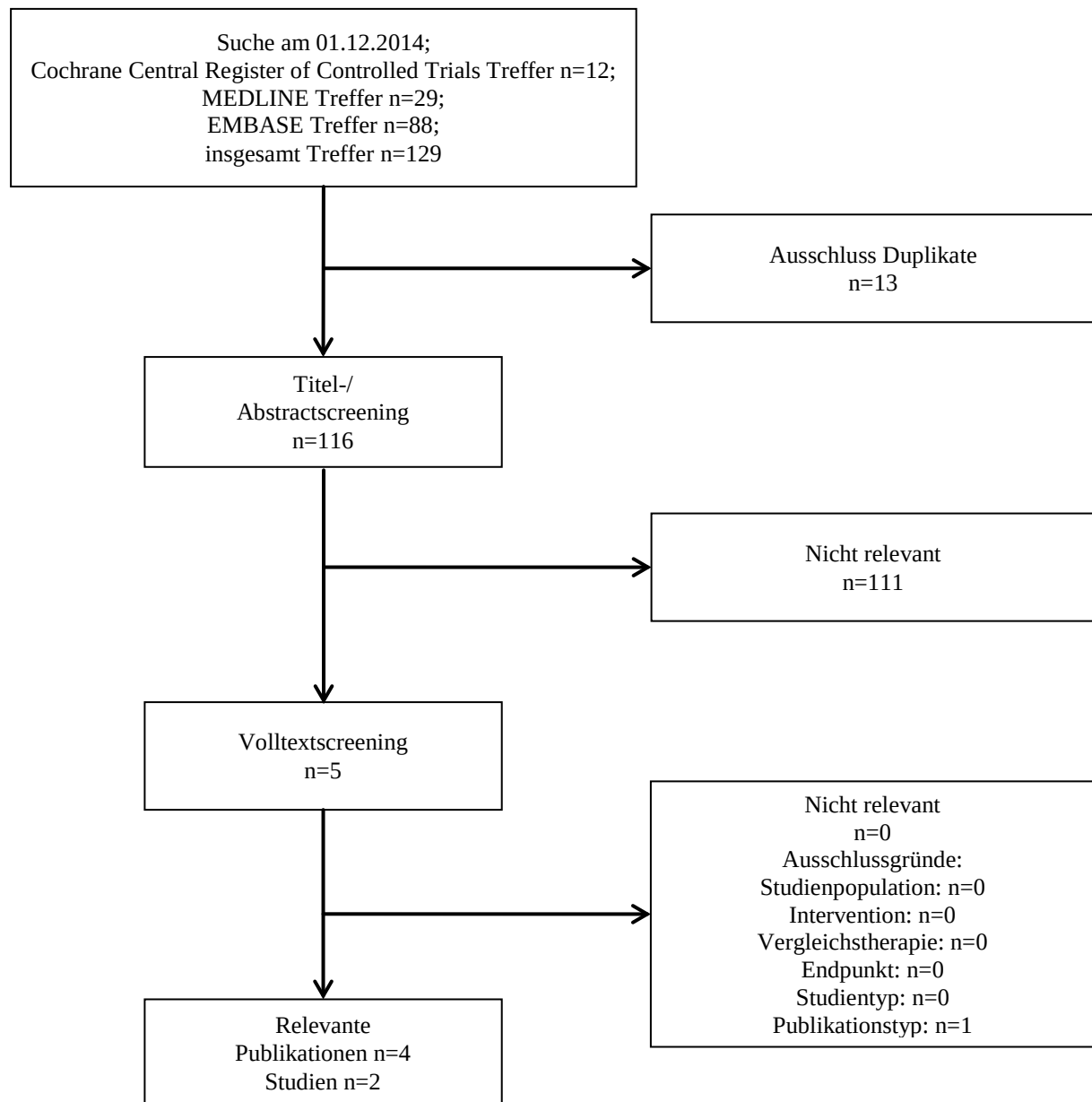


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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). Für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoffe plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Die Suche nach Studien, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden konnten, ist in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde für die Suchbegriffe „Dulaglutid“, „LY2189265“ und „Trulicity“ 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.

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 wurden vier identifizierte Studien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

Für den Vergleich von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber den Brückenkomparatoren Sitagliptin bzw. Liraglutid (je in Kombination mit Metformin) wurden die Studien „*A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin*“ (AWARD-5, H9X-MC-GBCF) (72-74) bzw. „*A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes*“ (AWARD-6, H9X-MC-GBDE) (75) herangezogen.

Für die ersten 26 Wochen wurden die Ergebnisse von AWARD-5 mit den Ergebnissen der Studie Arechavaleta 2011 verglichen (3). Für die Zeitpunkte 52 und 104 Wochen diente die Studie Nauck 2007/Seck 2010 (4, 5) und für die Ergebnisse der Woche 104 die Studie Harmony 3 (6). Die Studie AWARD-6 wurde hingegen mit den 26 Wochen-Ergebnissen aus der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) (7) indirekt adjustiert verglichen.

Es wurde eine identifizierte Studie als nicht relevant eingestuft und nicht in die Bewertung eingeschlossen, da es sich um eine Teilpublikation zu der Vollpublikation Dungan *et al.* 2014 zu AWARD-6 handelt (75).

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 4-15) 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 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen /laufend)
H9X-MC-GBCF AWARD-5 NCT00734474	clinicaltrials.gov (76) ICTRP (77) EU-CTR (78) PharmNet.Bund (79)	ja	ja	abgeschlossen
H9X-MC-GBDE AWARD-6 NCT01624259, 2011-003810-18	clinicaltrials.gov (80) ICTRP (81) EU-CTR (82) PharmNet.Bund (83)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 4-17 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 0 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 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, Zulassungsstudie						
H9X-MC-GB CF AWARD-5 ^d	ja	ja	nein	ja (20)	ja clinicaltrials.gov (76) ICTRP (77) EU-CTR (78) PharmNet.Bund (79)	ja (72-74)
H9X-MC-GB DE AWARD-6	ja	ja	nein	ja (70)	ja clinicaltrials.gov (80) ICTRP (81) EU-CTR (82) PharmNet.Bund (83)	ja (75)
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)*						
Nicht zutreffend.						
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 0 (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. d: Die Studie war außerdem in den ersten 26 Wochen placebokontrolliert. * eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie steht nicht zur Verfügung, daher wird ein indirekter Vergleich herangezogen.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
H9X-MC-GBCF (AWARD-5)	RCT, nahtlose Phase-II/-III [#] , doppelblind, parallel, randomisiert Placebo-(26 Wochen) und aktivkontrolliert (104 Wochen), multizentrisch (in 111 Studienzentren in 12 Ländern)	Erwachsene (18-75 Jahre) Patienten mit T2DM, die trotz angepasster und sportlichen Aktivitäten allein einen HbA _{1c} –Wert > 8 % und ≤ 9,5 % zu V1 hatten, oder die in Kombination mit Met als Monotherapie oder Kombinations- therapie mit einem weiteren OAM oder mit einem OAM in Monotherapie einen HbA _{1c} –Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % und ein stabiles Körpergewicht für mindestens drei Monate zu V1 hatten.	<u>Randomisiert:</u> <u>Stadium 1</u> [#] : n = 230 Dula 0,25 mg: n = 24 Dula 0,5 mg: n = 25 Dula 0,75 mg: n = 21 Dula 1,0 mg: n = 10 Dula 1,5 mg: n = 25 Dula 2,0 mg: n = 30 Dula 3,0 mg: n = 15 Sita 100 mg: n = 42 Placebo/Sita: n = 38 <u>Stadium 2</u> [#] : n = 972 Dula 0,75 mg: n = 281 Dula 1,5 mg: n = 279 Sita 100 mg: n = 273 Placebo/Sita: n = 139	<i>Lead-in</i> Phase, 11 Wochen Behandlungsphase, 104 Wochen <i>Follow-up</i> Phase, 4 Wochen	International (Deutschland, Frankreich, Kanada, Indien, Mexico, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika). 10/2008 – 07/2012	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Nebenwirkungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	RCT, Phase-III, open-label, parallel, aktivkontrolliert (26 Wochen), multizentrisch (in 62 Studienzentren in 10 Ländern)	Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und sportlicher Aktivitäten, die Met als Monotherapie ($\geq$ 3 Monate stabile Dosierung von $\geq$ 1.500 mg/Tag) bekamen und einen HbA _{1c} -Wert $\geq$ 7 % und $\leq$ 10,0 % zu V1 hatten.	<u>Randomisiert:</u> n = 599 Dula 1,5 mg: n = 299 Lira 1,8 mg: n = 300	<i>Screening und Lead-in Phase,</i> 2 Wochen <i>Behandlungsphase,</i> 26 Wochen <i>Follow-up Phase,</i> 4 Wochen	International (Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika). 07/2012 – 11/2013	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung in Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert Veränderungen des Körpergewichtes und des <i>Body Mass Index</i> (BMI) Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Nebenwirkungen
* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale respektive zerebrale Ereignisse # Stadium 1 der Studie diente der Dosisfindung (Phase-II), während in Stadium 2 der Studie die Dosierungen Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bereits festgelegt waren (Phase-III). Bei Übergang von Stadium 1 in Stadium 2 beendeten die Patienten, die eine andere Dulaglutid-Dosierung erhielten als Dulaglutid 0,75 mg oder Dulaglutid 1,5 mg, die Studie, während, die Patienten, die die ausgesuchten Dosierungen erhielten in das Stadium 2 der Studie überführt wurden. BMI: <i>Body Mass Index</i>; Dula: Dulaglutid; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; Lira: Liraglutid; Sita: Sitagliptin; RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (randomisierte kontrollierte Studie); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; V: Visite Quelle: Studienbericht (20); Studienbericht (70).						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dulaglutid	Sitagliptin/Liraglutid	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
H9X-MC-GBCF (AWARD-5)	≥ 1.500 mg, Metformin, täglich, oral + Dulaglutid 1,5 mg/0,75 mg, 1x wöchentlich, s. c.	≥ 1.500 mg, Metformin, täglich, oral + 100 mg Sitagliptin, 1x täglich., oral	<u>Screening: V 1</u> Durchführung der Eingangsuntersuchungen. <u>Lead-In-Phase, 11 Wochen, von V 2 – 4:</u> Die Patienten wurden angewiesen, alle OAM außer Metformin abzusetzen. Metformin (≥ 1.500 mg/Tag.) musste ab spätestens V2 eingenommen werden. Die Dosis wurde danach Alle Patienten wurden bis dahin auf mindestens 1.500 mg täglich (≥ 1.500 mg/ Tag) Metformin Dosierung und nicht mehr als nach dem lokalen Label erlaubt, eingestellt . Die Metformin Dosierung von ≥ 1.500 mg musste mindestens 6 Wochen vor Randomisierung stabil sein. Aus Trainingsgründen mussten die Patienten 2 Wochen vor Randomisierung unter Aufsicht einfach verblindet eine Placeboinjektion vornehmen. <u>Behandlungsphase, 104 Wochen, von V 4 – 16:</u> Beibehaltung der in der <i>Lead-in</i> Phase etablierten OAM Therapie mit Metformin. Dulaglutid Injektionen erfolgten erstmals an V 4, zu dieser Visite zu Trainingsgründen unter Aufsicht. Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich subkutan injiziert. <u>Follow-Up Phase, 4 Wochen, V 17 (LV30) zur Evaluation von Sicherheitsaspekten</u>
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	≥ 1.500 mg, Metformin, täglich, oral + 1,5 mg Dulaglutid, 1x wöchentlich., s. c.	≥ 1.500 mg, Metformin, täglich, oral + 1,8 mg Liraglutid, 1x täglich, s. c.	<u>Screening/Lead-In-Phase: V 1 – V 3</u> Durchführung der Eingangsuntersuchungen. <u>Behandlungsphase, 26 Wochen, von V 3 – 10:</u> Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich subkutan injiziert. <u>Liraglutid-Titration</u> Initiation: 0,6 mg Liraglutide, s. c. für 1 Woche Erhöhung: 1,2 mg Liraglutide, s. c. für 1 Woche Final: 1,8 mg Liraglutide, s. c., bis zum Ende der Behandlungsphase <u>Follow-Up Phase, 4 Wochen, V 17 (LV30)</u> Die Wahl des Behandlungsregimes wurde durch die behandelnde Person vorgeschlagen, wobei GLP-1 Rezeptoragonisten und DPP-IV Inhibitoren ausgeschlossen wurden.
Met: Metformin; OAM: orale antihyperglykämische Medikamente; q. d.: <i>quaque die</i> (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); tgl.: täglich; V:Visite Quelle: Studienbericht (20); Studienbericht (70).			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m, n (%)	Abstammung				
				Ureinwohner Australiens/ Torres Strait Insulaner, n (%)	afrikanisch, n (%)	kaukasisch, n (%)	ostasiatisch, n (%)	lateinamerikanisch, n (%)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5								
Dulaglutid (0,75 mg)°	302	54,35 (10,27)	168 (55,6)/134 (44,4)	0 (0,0)	12 (4,0)	162 (53,6)	47 (15,6)	51 (16,9)
Dulaglutid (1,5 mg)°	304	53,66 (10,02)	158 (52,0)/146 (48,0)	0 (0,0)	16 (5,3)	157 (51,6)	50 (16,4)	54 (17,8)
Sitagliptin°	315	53,75 (10,27)	164 (52,1)/151 (47,9)	1 (0,3)	7 (2,2)	158 (50,2)	52 (16,5)	67 (21,3)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6								
Dulaglutid (1,5 mg)°	299	56,49 (9,34)	161 (53,8)/138 (46,2)	k. A.	21 (7,0)	256 (85,6)	k. A.	k. A.
Liraglutid (1,8 mg)°	300	56,81 (9,91)	151 (50,3)/149 (49,7)	k. A.	16 (5,3)	259 (86,3)	k. A.	k. A.
°+ Metformin. SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert, k. A.: keine Angaben, Quelle: Studienbericht (20) Tabelle GBCF.11.1.; Studienbericht (70) Tabelle GBDE.11.1.								

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie Gruppe	N	Abstammung				Länder , n (%)			
		Ureinwohner Amerikas, n (%)	westasiatisch, n (%)	asiatisch, n (%)	Sonstige, n (%)	Deutschland	Frankreich	Indien	Kanada
H9X-MC-GBCF, AWARD-5									
Dulaglutid (0,75 mg)°	302	0 (0,0)	30 (9,9)	k. A.	k. A.	31 (10,3)	14 (4,6)	29 (9,6)	11 (3,6)
Dulaglutid (1,5 mg)°	304	0 (0,0)	27 (8,9)	k. A.	k. A.	31 (10,2)	12 (3,9)	27 (8,9)	13 (4,3)
Sitagliptin°	315	1 (0,3)	28 (8,9)	k. A.	k. A.	28 (8,9)	12 (3,8)	28 (8,9)	12 (3,8)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6									
Dulaglutid (1,5 mg)°	299	20 (6,7)	k. A.	1 (0,3)	1 (0,3)	28 (9,4)	k. A.	k. A.	k. A.
Liraglutid (1,8 mg)°	300	23 (7,7)	k. A.	0 (0,0)	2 (0,7)	26 (8,7)	k. A.	k. A.	k. A.
°+ Metformin. SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert, k. A.: keine Angaben Quelle: Studienbericht (20) Tabelle GBCF.11.1.; Studienbericht (70) Tabelle GBDE.11.1.									

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie Gruppe	N	Länder , n (%)							
		Korea	Mexiko	Polen	Purto Rico	Rumänien	Russland	Slowakei	Spanien
H9X-MC-GBCF, AWARD-5									
Dulaglutid (0,75 mg)°	302	25 (8,3)	30 (9,9)	23 (7,6)	5 (1,7)	4 (1,3)	18 (6,0)	k. A.	11 (3,6)
Dulaglutid (1,5 mg)°	304	27 (8,9)	32 (10,5)	20 (6,6)	12 (3,9)	7 (2,3)	21 (6,9)	k. A.	10 (3,3)
Sitagliptin°	315	31 (9,8)	35 (11,1)	23 (7,3)	10 (3,2)	8 (2,5)	17 (5,4)	k. A.	11 (3,5)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6									
Dulaglutid (1,5 mg)°	299	k. A.	20 (6,7)	39 (13,0)	3 (1,0)	20 (6,7)	k. A.	20 (6,7)	24 (8,0)
Liraglutid (1,8 mg)°	300	k. A.	21 (7,0)	42 (14,0)	4 (1,3)	17 (5,7)	k. A.	22 (7,3)	24 (8,0)
°+ Metformin. SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert, k. A.: keine Angaben, Quelle: Studienbericht (20) Tabelle GBCF.11.1.; Studienbericht (70) Tabelle GBDE.11.1.									

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV)

Studie Gruppe	N	Länder , n (%)				kardiovaskuläres Risiko*	
		Taiwan	Tschechien	Ungarn	Vereinigte Staaten von Amerika	Hypertension nein/ja, n (%)	Dyslipidämie nein/ja, n (%)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5							
Dulaglutid (0,75 mg)°	302	18 (6,0)	k. A.	k. A.	83 (27,5)	73 (24,2)/229 (75,8)	37 (12,3)/265 (87,7)
Dulaglutid (1,5 mg)°	304	19 (6,3)	k. A.	k. A.	73 (24,0)	90 (29,6)/214 (70,4)	46 (15,1)/258 (84,9)
Sitagliptin°	315	20 (6,3)	k. A.	k. A.	80 (25,4)	70 (22,2)/245 (77,8)	54 (17,1)/261 (82,9)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6							
Dulaglutid (1,5 mg)°	299	k. A.	27 (9,0)	21 (7,0)	97 (32,4)	110 (36,8)/189 (63,2)	157 (52,5)/142 (47,5)
Liraglutid(1,8 mg)°	300	k. A.	28 (9,3)	19 (6,3)	97 (32,3)	101 (33,7)/199 (66,3)	151 (50,3)/149 (49,7)
°+ Metformin.							
*: Zusätzlich zur Erfassung von Blutdruck, Herzfrequenz und EKG bei <i>Baseline</i> wurde das kardiovaskuläre Risiko unter anderem anhand von Hypertension, Dyslipidämie und kardiovaskulärer Erkrankungsgeschichte (definiert als mindestens eine der folgenden Erkrankungen: Myokardinfarkt, koronaren Revaskularisierung, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina oder Herzversagen, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit, <i>Lower Extremity Or Carotid Artery Revascularization</i> , oder dokumentierte koronare Herzkrankheit) bestimmt.							
k. A.: keine Angaben							
Quelle: Studienbericht (20) Tabelle GBCF.11.1.; Studienbericht (70) Tabelle GBDE.11.1./14.4.							

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (V)

Studie Gruppe	N	Erkrankungsdauer (Jahre) MW (SD)	HbA _{1c} (%) MW (SD)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Bauchumfang (cm) MW (SD)	Begleitmedikation	Arzneimittelgruppen		
							antihyperglykämische Medikation, nein/ja, n (%)	1	2	> 2
H9X-MC-GBCF, AWARD-5										
Dulaglutid (0,75 mg) [°]	302	7,34 (4,92)	8,19 (1,11)	86,22 (17,99)	31,15 (4,44)	102,78 (12,57)	18 (6,0)/284 (94,0)	193 (63,9)	89 (29,5)	2 (0,7)
Dulaglutid (1,5 mg) [°]	304	6,95 (5,50)	8,12 (1,05)	86,67 (17,45)	31,40 (4,57)	103,23 (12,83)	14 (4,6)/290 (95,4)	203 (66,8)	83 (27,3)	4 (1,3)
Sitagliptin [°]	315	7,16 (4,89)	8,09 (1,09)	85,97 (16,91)	31,02 (4,20)	102,49 (11,72)	21 (6,7)/294 (93,3)	218 (69,2)	76 (24,1)	0 (0,0)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6										
Dulaglutid (1,5 mg) [°]	299	7,13 (5,41)	8,06 (0,81)	93,82 (18,23)	33,50 (5,07)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Liraglutid (1,8 mg) [°]	300	7,28 (5,41)	8,05 (0,79)	94,35 (18,96)	33,62 (5,16)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
°+ Metformin.										
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert, k. A.: keine Angaben; SD: Standardabweichung										
Quelle: Studienbericht (20) Tabelle GBCF.11.1./14.11.; Studienbericht (70) Tabelle GBDE.11.1.										

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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in der Kombination mit Metformin gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) (Hinweis: Wenn Metformin gem. Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) (1) als zweckmäßiger Vergleichstherapie wurden aufgrund der Abwesenheit direkter Evidenz indirekte Vergleiche basierend auf den Studien AWARD-5 und -6 herangezogen.

Für den Vergleich von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber den Brückenkomparatoren Sitagliptin bzw. Liraglutid (je in Kombination mit Metformin) wurden die direkten Vergleichsstudien „*A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin*“ (AWARD-5, H9X-MC-GBCF) bzw. „*A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes*“ (AWARD-6, H9X-MC-GBDE) herangezogen.

AWARD-5

AWARD-5 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte (für 26 Wochen) und aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 104 wöchige Phase-II/-III Studie. Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) der Studie war (1:1:3) randomisiert, umfasste neun parallele Behandlungsarme (Placebo/Sitagliptin : Sitagliptin : 7 Behandlungsarme Dulaglutid) und diente der Dosisfindung für Dulaglutid. Nach Ende des Dosisfindungs-Stadiums (Phase-II-Teil der Studie) der Studie wurden die Behandlungsarme Placebo/Sitagliptin, Sitagliptin, Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg nach Protokoll weiter geführt. Außerdem wurden weitere Patienten in die Studie wie im Studienprotokoll vorbeschrieben randomisiert, bis eine ausreichende Anzahl Patienten zur Untersuchung der primären und sekundären Ziele eingeschrieben war.

Die Phase-III der Studie AWARD-5 wurde wie vorbeschrieben im Verhältnis 2:2:2:1 randomisiert, umfasste vier parallele Behandlungsarme (Dulaglutid 1,5 mg : Dulaglutid 0,75 mg : Sitagliptin : Placebo/Sitagliptin) und diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg einmal wöchentlich + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin 100 mg einmal täglich + Metformin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz stabiler Metformintherapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*, Visite 1) aus drei Studienphasen, einer elfwöchigen *Lead-In*-Phase, einer 104-wöchigen Behandlungsphase, die für die beiden ausgewählten Dosierungen in eine nahtlos ineinander übergehende Phase-II und eine Phase-III aufgeteilt war, sowie einer vierwöchigen Nachverfolgungsphase (*Follow-Up*-Phase). Beim *Screening* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. In der *Lead-In*-Phase wurden die Patienten angewiesen, alle oralen antidiabetischen Medikamente außer Metformin abzusetzen. Die Metformin-Behandlung wurde initiiert bzw. fortgesetzt und die Patienten auf eine Dosis von mindestens 1.500 mg täglich eingestellt. Die *Follow-Up*-Phase diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 1.202 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus während Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) und Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie) randomisiert. In Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) wurden 230 Patienten in die neun Behandlungsarme randomisiert (Placebo/Sitagliptin: 38, Sitagliptin: 42, Dulaglutid 0,25/0,5/0,75/1,0/1,5/2,0/3,0 mg: 24/25/21/10/25/30/15). In Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie) wurden 972 Patienten in die vier Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: 281/279, Sitagliptin: 273, Placebo/Sitagliptin: 139). In den zwei später selektierten Dulaglutid-Dosierungen erhielten die Patienten dieser zwei Dulaglutid-Behandlungsarme über die Phase-II und Phase-III Anteile der Studie einmal wöchentlich Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg (s. c.) und einmal täglich ein orales Placebopräparat. Die Patienten des Placebo/Sitagliptin-Studienarms erhielten 26 Wochen ausschließlich Placebo (1x wöchentlich s. c. + 1x täglich oral) und anschließend weiterhin vollständig verblindet Placebo (1x wöchentlich s. c.) und 100 mg Sitagliptin (1x täglich oral). Auf die Beschreibung dieses Behandlungsarms wird im Folgenden verzichtet. Die Patienten des aktiven Vergleichsarms erhielten verblindet 100 mg Sitagliptin (1x täglich oral) und 1x wöchentlich Placebo s.c. Alle Patienten erhielten begleitend mindestens 1.500 mg Metformin (täglich oral).

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 folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 %
- Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
 - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, schwere)
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse²²
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-21 - Tabelle 4-25). Das durchschnittliche Alter (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Sitagliptin) lag bei 54,4/53,7/53,8 Jahren, der Frauenanteil betrug 55,6/52,0/52,1 %. Etwa die Hälfte der Patienten (53,6/51,6/50,2%) war kaukasischer Abstammung. In den Vereinigten Staaten von Amerika (27,5/24,0/25,4 %), in Mexiko (9,9/10,5/11,1 %) sowie Deutschland (10,3/10,2/8,9 %) wurde fast die Hälfte aller Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt.

²² In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

Patienten aller Behandlungsgruppen wiesen eine vergleichbar lange Erkrankungsdauer auf (7,34/6,95/7,16 Jahre). Die Behandlungsgruppen waren auch in Bezug auf das vorbestehende kardiovaskuläre Risiko vergleichbar. Bei einem Großteil der Patienten lag eine Hypertonie (75,8/70,4/77,8 %) bzw. eine Dyslipidämie (87,7/84,9/82,9 %) vor.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,2/8,1/8,1 %. Das mittlere Gewicht betrug 86,2/86,7/86,0 kg, der mittlere BMI betrug 31,15/31,40/31,02 kg/m² und der mittlere Bauchumfang lag bei 102,8/103,2/102,45 cm. Einen *Baseline*-BMI < 30 kg/m² wiesen weniger als die Hälfte (46,4/42,8/46,0 %) der Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Sitagliptin) auf.

Der Großteil der Patienten erhielt schon vor Studienbeginn antihyperglykämische Medikamente (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: 94,0/95,4/93,3 %), davon bekamen ca. zwei Drittel der Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Sitagliptin) eine Monotherapie (63,9/66,8/69,2 %) und ca. ein Drittel der Patienten eine duale Therapie (29,5/27,3/24,1 %). Nur sehr wenige Patienten erhielten eine Kombination aus mehr als zwei Arzneimitteln.

AWARD-6

AWARD-6 ist eine multizentrische, (1:1) randomisierte, offene, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 26 wöchige Phase-III Studie. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg einmal täglich.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz Metformintherapie (≥ 1.500 mg/Tag und stabil über 3 Monate) zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening/Lead-in*, Visite 1 - 3) aus zwei Studienphasen, einer 26 wöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachverfolgungsphase (*Follow-Up* Phase). Beim *Screening/Lead-In* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. Während der Behandlungsphase erhielten Patienten des Liraglutid-Behandlungsarms zunächst eine Woche lang Liraglutid 0,6 mg, anschliessend eine Woche Liraglutid 1,2 mg und ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsphase die höchste zugelassene Dosis von 1,8 mg Liraglutid. Alle Patienten erhielten begleitend mindestens 1.500 mg Metformin täglich. Die *Follow-Up* Phase diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 599 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in die zwei Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 1,5 mg: 300, Liraglutid 1,8 mg: 299 Patienten). Die Patienten des Dulaglutid-Behandlungsarms erhielten einmal wöchentlich Dulaglutid 1,5 mg (s. c.). Die Patienten des Vergleichsarms erhielten Liraglutid 1,8 mg (1x täglich s. c.). Alle Patienten erhielten begleitend mindestens 1.500 mg Metformin (1x täglich oral).

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 folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}
 - Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 %
- Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D
- APPADL/IW-SP

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE
- Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-21 - Tabelle 4-25). Das durchschnittliche Alter (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg) lag bei 56,5/56,8 Jahren, der Frauenanteil betrug 53,8/50,3 %. Etwa ein Viertel der Patienten (25,3/24,4 %) war lateinamerikanischer Herkunft. Mit 85,6 % und 86,3 % (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg) war der Großteil der Patienten kaukasischer Abstammung. In den Vereinigten Staaten von Amerika (32,4/32,3 %) und in Polen (13,0/14,0 %) wurden der Patienten eingeschlossen und behandelt.

Patienten der Dulaglutid 1,5 mg und der Liraglutid 1,8 mg Behandlungsgruppe wiesen eine vergleichbar lange Erkrankungsdauer auf (7,13/7,28 Jahre). Die Behandlungsgruppen waren auch in Bezug auf das vorbestehende kardiovaskuläre Risiko vergleichbar. Bei einem Großteil der Patienten der Dulaglutid 1,5 mg und der Liraglutid 1,8 mg Behandlungsgruppe lag eine Hypertonie (63,2/66,3 %) und bei ca. der Hälfte der Patienten eine Dyslipidämie (47,5/49,7 %) vor.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,06 % bzw. 8,05 % unter Dulaglutid 1,5 mg bzw. Liraglutid 1,8 mg. Das mittlere Gewicht betrug 93,8 und 94,4 kg und der mittlere BMI betrug 33,5 und 33,6 kg/m² (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg).

Trotz des internationalen, multizentrischen Studiendesigns entspricht die Studienpopulation der Studie AWARD-5 und AWARD-6 in wesentlichen *Baseline*-Charakteristika (Alter, Geschlecht, Ethnizität: überwiegend kaukasisch) sowie in den klinischen *Baseline*-Charakteristika der Zielpopulation von 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 etwa 4,6 Millionen Einwohnern (84). Der KORA-Survey 2000 mit Beschränkung auf ein Alterskollektiv von 55 bis 74 Jahren beschreibt eine Prävalenz von 9 % bei Männern und 7,9 % bei Frauen und postuliert eine etwa gleiche Größenordnung für unerkannten Diabetes (85). Der Anteil der männlichen und weiblichen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten ist damit ungefähr gleich.

Gemäß NVL bleibt der Typ 2 Diabetes mellitus bis zur klinischen Diagnose häufig über einen längeren Zeitraum unentdeckt (9). Selbst bei Vorliegen eines deutlich pathologischen Blutglukoseprofils werden Symptome der Hyperglykämie oft nicht wahrgenommen. Der Manifestationsgipfel der Erkrankung liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz wird für die Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren beschrieben. Höheres Lebensalter und die Zunahme von viszeralem Fettgewebe/abdomineller Adipositas bzw. das Abnehmen körperlicher Aktivität werden als Risikofaktoren beschrieben. Insgesamt sind daher das mittlere Alter, das im Mittel erhöhte Gewicht und der pathologisch erhöhte mittlere BMI der Studienpopulation konsistent mit den Charakteristika 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 %) (86). 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 den Studien AWARD-5 und AWARD-6 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen erreichbar sein können und somit die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Für den indirekten Vergleich gegenüber der ZVT über die Brückenkomparatoren Sitagliptin 100 mg/Tag bzw. Liraglutid 1,8 mg/Tag (jeweils in Kombination mit Metformin) wurden die direkten Vergleichsstudien Arechavaleta 2011 (Sitagliptin versus Glimepirid; (3)), Nauck 2007/Seck 2010 (Sitagliptin versus Glipizid; (4, 5)), LEAD-2 (Liraglutid versus Glimepirid; (7)) und Harmony 3 (Sitagliptin versus Glimepirid; (6)) herangezogen. Die Beschreibung des Studiendesigns und der Studienpopulation dieser Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2 (*Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche*).

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 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenzen	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE AWARD-6	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AWARD-5

Bei der Studie AWARD-5 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele, Placebo- und aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 104 wöchige Phase-II/-III Studie.

Eingeschriebene Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) in der Phase-II der Studie, der Dosisfindung, zunächst in einen von 9 Behandlungsarmen nach einem adaptiven Schema randomisiert. Es wurden mindestens jeweils fünf Patienten in einen der 9 Behandlungsarme randomisiert. Anschließend wurden die Patienten dann im Verhältnis 1:1:3 (20 % Placebo/Sitagliptin: 20 % Sitagliptin : 60 % in die sieben Dulaglutid-Dosisarme) randomisiert, wobei die Zuordnung zu den sieben Dulaglutid-Dosisarmen adaptiv basierend auf den kumulierten Daten zu den präspezifizierten Parametern erfolgte. Im Anschluss an die Dosisfindung und nach der Dosisentscheidung für zwei Dosierungen wurden die Patienten im Phase-III Anteil der Studie nach einem fixen Randomisierungsschema im Verhältnis 2:2:2:1 in einen der vier Behandlungsarme (Dulaglutid 0,75 mg : Dulaglutid 1,5 mg : Sitagliptin : Placebo/Sitagliptin) randomisiert (87). Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung zentral und unabhängig.

Zur Gewährleistung der Verblindung der Patienten und der Behandler dienten identische Studienmedikation (klare Flüssigkeit in identischen Spritzen, äußerlich identische Medikation, Lot-Nummern). Weiterhin war direkt in die Studie involviertes Personal bezüglich aller Wirksamkeitsdaten, die nach der Randomisierung erhoben wurden, bis zum Datenbankschluss 52 Wochen verblindet, während Behandler und Patienten bis zur Woche 104 verblindet blieben. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Um die Verblindung auch im Hinblick auf Interims-Sicherheitsanalysen zu gewährleisten, wurde eine unabhängiges externes „*Data Monitoring Committee*“ eingesetzt.

Bei der Studie AWARD-5 sprechen alle Aspekte für ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene:

- Es handelt sich um eine vollständig und über den gesamten Zeitraum doppelt verblindete Studie.
- 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 werden diese Annahmen 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_{1c} -Wert, Gewicht) oder über quantifizierbare Messwerte definiert sind (Hypoglykämie-Definition nach *Cut-Off* Werten für die Blutglukose) bzw. durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige beurteilt und bestätigt (einschließlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse) wurden. Außerdem wurde zusätzlich zum Auftreten hypoglykämischer Ereignisse das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, und SMBG-Profile wurden erstellt und 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.

AWARD-6

Bei der Studie AWARD-6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 26-wöchige Phase-III-Studie. Diese Studie war bezüglich der Vergleichsintervention unverblindet.

Die Studie wurde nach ethischen Prinzipien konzipiert, die der Deklaration von Helsinki, der *International Conference on Harmonisation* sowie den Richtlinien der *Good Clinical Practise* entsprechen.

Eingeschriebenen Patienten wurde eine Nummer zugeordnet, anschließend wurden sie nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) in einen der Behandlungsarme randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) zentral und unabhängig. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. In Bezug auf die aggregierte Datenbank wurden die Zuordnung zu den Behandlungsarmen und alle Parameter, die die Behandlung entblinden könnten unkenntlich gemacht, um die Verblindung des Sponsor-Personals und investigativer Stellen bis zum Datenbankschluss für die endgültige Analyse zu erhalten. Der Sponsor konnte individuelle Patientendaten begutachten, wenn dies aus Sicherheitsgründen erforderlich schien.

Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Abgesehen von dem offenen Studiendesign sprechen aber keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, die verblindete Labordatenerhebung in einem Zentrallabor wo möglich, Verblindung des Sponsor-Personals, 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 werden diese Annahmen 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_{1c}-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 (einschließlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse) wurden. Außerdem wurde zusätzlich zum Auftreten hypoglykämischer Ereignisse das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile erstellt und 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.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie	Mortalität*	Morbidität						
		Blutglukosekontrolle		Veränderungen des		kardiovaskuläre Morbidität***	zerebrovaskuläre Morbidität [#]	vaskuläre nichtkardiale/nichtzerebrale Morbidität ^{##}
		HbA _{1c} **	Körpergewichtes	BMI	Bauchumfanges			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
H9X-MC-GBDE AWARD-6	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
* 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. ** Die Veränderung des HbA_{1c}-Werts wurde im Zusammenhang mit Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle interpretiert (In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrüchern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrüchern wegen UE/Tod führen). Die Anzahl der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % und die Anzahl der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % wurden ebenfalls in diesem Zusammenhang erfasst. *** Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen). [#] Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i>. ^{##} Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Es wurden <i>Preferred Terms</i>, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen berücksichtigt. Die ausgewählten Ereignisse wurden dabei unter den <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i> gelistet. BMI: <i>Body Mass Index</i>; HbA_{1c}:glykiertes Hämoglobin Quelle: Studienbericht (20); Studienbericht (70).								

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit/Nebenwirkungen*
	EQ-5D	APPADL/IW-SP	
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	ja	nein	ja
H9X-MC-GBDE AWARD-6	ja	ja	ja
* Unter der Dimension Sicherheit/Nebenwirkungen wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (Operationalisierung s. Tabelle 4–56), die Anzahl der Todesfälle; die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE), sowie mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE), die Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod, und die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Unter UE von besonderem Interesse fielen UE, die auf Grund des Wirkmechanismus/der Darreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind (Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Schilddrüse betreffende Ereignisse). In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht (20); Studienbericht (70).			

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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, die im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, 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_{1c}, Veränderungen des Körpergewichtes, des *Body Mass Index* (BMI) und des Bauchumfanges, kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und vaskuläre 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 4-29: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“

Studie	Operationalisierung																														
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V4, 26 Wochen, 52 Wochen, 104 Wochen (LOCF ANCOVA/MMRM)																														
	Anhand der Änderung des HbA _{1c} -Wertes von Studienbeginn (<i>Baseline</i> der HbA _{1c} -Messung war Visite 4) bis zum Erhebungszeitpunkt. Der HbA _{1c} -Wert wurde für alle Studienteilnehmer für das Laborpersonal verblindet in einem Zentrallabor bestimmt.																														
	Anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten.																														
	Eine unzureichende glykämische Kontrolle lag gem. Studienprotokoll vor, wenn eine persistierende, schwere Hyperglykämie jenseits der nachfolgend dargestellten Grenzwerte für Nüchternblutglukose (FBG) bzw. HbA _{1c} auftrat. Wenn diese Grenzwerte erreicht wurden, mussten die Patienten die Studie beenden, so dass es zu einer überdurchschnittlich hohen Zahl von Studienabbrüchen kam.																														
	<table><tr><td>Visit:</td><td>5-7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11-15</td></tr><tr><td>Woche:</td><td>2-8</td><td>9-12</td><td>13-26</td><td>27-39</td><td>40-104</td></tr><tr><td>FBG:</td><td>> 15,0 mmol/L > 270 mg/dL</td><td>> 13,3 mmol/L > 240 mg/dL</td><td>> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL</td><td>> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL</td><td>--</td></tr><tr><td colspan="6">oder</td></tr><tr><td>HbA_{1c}:</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>> 8,5 %</td><td>> 8,0 %</td></tr></table>	Visit:	5-7	8	9	10	11-15	Woche:	2-8	9-12	13-26	27-39	40-104	FBG:	> 15,0 mmol/L > 270 mg/dL	> 13,3 mmol/L > 240 mg/dL	> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL	> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL	--	oder						HbA_{1c}:	--	--	--	> 8,5 %	> 8,0 %
	Visit:	5-7	8	9	10	11-15																									
	Woche:	2-8	9-12	13-26	27-39	40-104																									
	FBG:	> 15,0 mmol/L > 270 mg/dL	> 13,3 mmol/L > 240 mg/dL	> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL	> 12,2 mmol/L > 220 mg/dL	--																									
	oder																														
	HbA_{1c}:	--	--	--	> 8,5 %	> 8,0 %																									
Des Weiteren lag eine unzureichende glykämische Kontrolle vor, wenn die:																															
- Nüchternblutglukosewerte aus der Blutglukose-Selbstmessung über mindestens zwei Wochen jenseits der Grenzwerte aus o.g. Tabelle 4-14 lagen, ohne dass sie durch eine interkurrente Erkrankung oder durch eine pharmakologische Behandlung hätten erklärt werden können. - Wenn die Nüchternblutglukosewerte jenseits der Grenzwerte aus Tabelle 4-14 lagen, diese aber den Nüchternblutglukosewerte aus der Glukose-Selbstmessung und/oder den HbA_{1c}-Werten widersprachen, erhielt der Patient eine wiederholte intensivierte Ernährungsschulung und eine wiederholte Messung des Nüchternblutglukose Wertes nach einem Monat. Wenn der Nüchternblutglukosewert dann immer noch den oben genannten Kriterien entsprach, musste der Patient die Studie beenden.																															
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V3, 26 Wochen (MMRM/LOCF ANCOVA)																														
	Anhand der Änderung des HbA _{1c} -Wertes von Studienbeginn (<i>Baseline</i> der HbA _{1c} -Messung war Visite 3) bis zum Erhebungszeitpunkt. Der HbA _{1c} -Wert wurde für alle Studienteilnehmer in einem Zentrallabor bestimmt.																														
	Anhand des Anteils der Patienten, die einen Ziel-HbA _{1c} -Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten																														
	Anhand von Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, die wie folgt definiert waren:																														
	Eine persistierende, schwere Hyperglykämien lag gem. Studienprotokoll von AWARD-6 vor:																														
	- bei korrekter Befolgung der zugeordneten Behandlung - in Abwesenheit von Ereignissen, die zu einem erhöhten Blutglukosewert führen können																														
	und basierend auf den folgenden Grenzwerten der Nüchternplasmaglukose:																														
	- durchschnittlicher FPG > 270 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten sechs Wochen nach Randomisierung oder - durchschnittlicher FPG > 240 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) nach den ersten sechs Wochen bis 12 Wochen nach Randomisierung oder - durchschnittlicher FPG > 200 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) zu einem beliebigen Zeitpunkt nach den ersten 12 Wochen																														
	FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Die Veränderung des objektiv gemessenen Laborwerts HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. Der HbA_{1c}-Wert reflektiert das Ausmaß der „Langzeit-Blutglukosekontrolle“.
- Zudem ist der HbA_{1c}-Wert ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor-Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.

- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten 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.

Bei AWARD-6 besteht ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns, auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential allerdings aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Die Veränderung des objektiv gemessenen Laborwerts HbA_{1c} vom Ausgangswert war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. Der HbA_{1c}-Wert reflektiert das Ausmaß der „Langzeit-Blutglukosekontrolle“.
- Zudem ist der HbA_{1c}-Wert ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor-Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden in der Sensitivitätsanalyse 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_{1c}-Wert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)		N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304				Sitagliptin[°], N = 315			
Ausgangswert	302/303	8,19 (1,11)/8,12 (1,05)	-		314	8,09 (1,09)	-	-
26 Wochen	297/301	7,14 (1,20)/6,88 (1,03)	-1,01 (0,06)/-1,22 (0,05)		311	7,46 (1,20)	-0,61 (0,05)	-0,40 [-0,55; -0,25]; < 0,0001/ -0,61 [-0,75; -0,47]; < 0,0001
52 Wochen	297/301	7,26 (1,29)/6,97 (1,11)	-0,87 (0,06)/-1,10 (0,06)		311	7,65 (1,31)	-0,39 (0,06)	-0,47 [-0,63; -0,31]; < 0,001/ -0,71 [-0,87; -0,55]; < 0,001
104 Wochen	297/301	7,45 (1,35)/7,11 (1,14)	-0,71 (0,07)/-0,99 (0,06)		311	7,76 (1,32)	-0,32 (0,06)	-0,39 [-0,56; -0,22]; < 0,001/ -0,67 [-0,84; -0,50]; < 0,001
26 Wochen*	277/272	7,08 (1,04)/6,77 (0,97)	-1,06 (0,06)/-1,28 (0,06)		279	7,30 (1,03)	-0,63 (0,06)	-0,43 [-0,59; -0,28]; < 0,001/ -0,65 [-0,80; -0,50]; < 0,001
52 Wochen*	255/245	7,16 (1,11)/6,81 (1,00)	-0,92 (0,06)/-1,17 (0,06)		251	7,37 (1,09)	-0,43 (0,06)	-0,49 [-0,67; -0,32]; < 0,001/ -0,74 [-0,92; -0,57]; < 0,001
104 Wochen*	191/195	7,02 (0,91)/6,74 (0,88)	-0,72 (0,07)/-1,01 (0,07)		190	7,22 (0,93)	-0,31 (0,07)	-0,41, [-0,61; -0,21]; < 0,001/ -0,70 [-0,90; -0,50]; < 0,001
H9X-MC-GBDE, AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299				Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300			
Ausgangswert	299	8,06 (0,81)	-		300	8,05 (0,79)	-	-
26 Wochen	293	6,65 (0,89)	-1,47 (0,05)		293	6,71 (0,89)	-1,40 (0,05)	-0,06 [-0,19; 0,07]; 0,170
26 Wochen*	279	6,61 (0,87)	-1,42 (0,05)		272	6,70 (0,88)	-1,36 (0,05)	-0,06 [-0,19; 0,07]; 0,186
[°] + Metformin LOCF-Analysen oder *: MMRM-Analysen HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.5./11.6./14.34.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.11.4./14.40.								

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 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 bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304		Sitagliptin [°] , N = 315				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 %							
Ausgangswert							
26 Wochen		164 (55,2)/184 (60,9)		118 (37,8)	2,9 [2,0; 4,3]; < 0,001/ 3,8 [2,6; 5,7]; < 0,001	k. A.	k. A.
52 Wochen	297/302	145 (48,8)/174 (57,6)	312	103 (33,0)	1,94 [1,395; 2,687]; < 0,001/ 2,76 [1,986; 3,830]; < 0,001	1,48 [1,215; 1,800]; < 0,001/ 1,75 [1,450; 2,101]; < 0,001	0,158 [0,081; 0,235]; < 0,001/ 0,246 [0,170; 0,322]; < 0,001
104 Wochen	297/302	133 (44,8)/164 (54,3)	312	97 (31,1)	1,80 [1,291; 2,504]; < 0,001/ 2,63 [1,894; 3,663]; < 0,001	1,44 [1,170; 1,773]; < 0,001/ 1,75 [1,437; 2,123]; < 0,001	0,137 [0,061; 0,213]; < 0,001/ 0,232 [0,156; 0,308]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %							
Ausgangswert							
26 Wochen		92 (31,0)/141 (46,7)		68 (21,8)	2,2 [1,4; 3,3]; 0,010/ 5,0 [3,3; 7,7]; < 0,001	k. A.	k. A.
52 Wochen	297/302	86 (29,0)/126 (41,7)	312	60 (19,2)	1,71 [1,174; 2,496]; 0,005/ 3,01 [2,092; 4,322]; < 0,001	1,51 [1,128; 2,010]; 0,005/ 2,17 [1,667; 2,824]; < 0,001	0,097 [0,030; 0,165]; 0,007/ 0,225 [0,154; 0,296]; < 0,001
104 Wochen	297/302	72 (24,2)/118 (39,1)	312	44 (14,1)	1,95 [1,287; 2,951]; 0,001/ 3,91 [2,635; 5,791]; < 0,001	1,72 [1,224; 2,414]; 0,001/ 2,77 [2,036; 3,770]; < 0,001	0,101 [0,039; 0,164]; 0,002/ 0,250 [0,182; 0,317]; < 0,001

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299		Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 %							
Ausgangswert	299	11 (3,7)	300	18 (6,0)	-	-	-
26 Wochen	293	200 (68,3)	293	199 (67,9)	1,02 [0,718;1,438];0,929	1,01 [0,900; 1,123]; 0,929	0,003 [-0,072; 0,079]; 1,000
Anteil Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %							
Ausgangswert	299	1 (0,3)	300	1 (0,3)	-	-	-
26 Wochen	293	160 (54,6)	293	149 (50,9)	1,16 [0,840;1,608];0,363	1,07 [0,921; 1,252]; 0,363	0,038 [-0,043; 0,118]; 0,408
°+ Metformin							
LOCF-Analysen							
ARD: absolute Risikoredifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF. 11.7./14.41./14.42./14.46.; post-hoc Analysen (27), Tabelle DE.1.1.1.a1, Tabelle DE.1.1.1.a2, Tabelle DE.1.1.1.b1, Tabelle DE.1.1.1.b2; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.11.6./11.7.; post-hoc Analysen (28), Tabelle DE.1.1.1.a1, Tabelle DE.1.1.1.a2, Tabelle DE.1.1.1.b1, Tabelle DE.1.1.1.b2							

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ 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 bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315				
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (persistierende Hyperglykämie)							
104 Wochen*	302/304	41 (13,6)/34 (11,2)	315	51 (16,2)	0,81 [0,521; 1,269]; 0,362/ 0,65 [0,409; 1,039]; 0,070	0,84 [0,574; 1,226]; 0,362/ 0,69 [0,461; 1,035]; 0,070	-0,026 [-0,082; 0,030]; 0,425/ -0,050 [-0,104; 0,004]; 0,091
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299		Liraglutid°, N = 300				
26 Wochen	299	0 (0,0)	300	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
°+ Metformin							
* In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA _{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.							
ARD: absolute Risikodifferenz ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.1.1.2.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.10.1.							

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}:**Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert**

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA_{1c}-Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert.

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts ist zur Prävention diabetischer Folgekrankheiten das zentrale Ziel der Diabetestherapie. Die NVL Typ 2 Diabetes (9) sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA_{1c}-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. In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (10, 11). Da das Hypoglykämierisiko unter Dulaglutid aufgrund seines Wirkmechanismus als gering eingeschätzt wird, wurden die prozentualen Anteile der Patienten ausgewertet, die HbA_{1c}-Werte unter 7 % bzw. bis maximal 6,5 % erreicht hatten.

Bezogen auf einen mittleren HbA_{1c}-Wert bei Behandlungsbeginn von 8,19/8,12 % und 8,09 % für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin wurde der HbA_{1c}-Wert in der Studie AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich um 1,01/1,22 % bzw. um 0,61 % reduziert. Zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und Sitagliptin in der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,40 [-0,55; -0,25]; < 0,0001/-0,61 [-0,75; -0,47]; < 0,0001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen (primärer Endpunkt) war der HbA_{1c}-Wert um 0,87 % bzw. 1,10 % (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) im Vergleich zu 0,39 % unter der Behandlung mit Sitagliptin im Mittel gesunken, womit sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und Sitagliptin ergaben (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,47 [-0,63; -0,31]; < 0,001/-0,71 [-0,87; -0,55]; < 0,001). Nach einer Behandlungsdauer von 104 Wochen sank der HbA_{1c}-Wert unter Dulaglutid 0,75 mg im Mittel um 0,71 % und unter Dulaglutid 1,5 mg um 0,99 %. Im Vergleichsarm war eine Senkung um 0,32% zu beobachten. Zum Zeitpunkt 104 Wochen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und Sitagliptin bezüglich der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung der HbA_{1c}-Werte, gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,39 [-0,56; -0,22]; < 0,001/-0,67 [-0,84; -0,50]; < 0,001). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-31).

In allen drei Behandlungsgruppen zeigte sich eine statistisch signifikante HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert bis zu den Zeitpunkten 26, 52 und 104 Wochen. Dabei war die HbA_{1c}-Reduktion unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant größer als für die Patienten, die mit Sitagliptin behandelt worden sind.

In der Studie AWARD-6 lag der HbA_{1c}-Wert bei Behandlungsbeginn bei 8,06 % und 8,05 % für Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde der HbA_{1c}-Wert durchschnittlich um 1,47 % bzw. um 1,40 % und damit für beide Behandlungsgruppen vergleichbar reduziert (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,06 [-0,19; 0,07]; 0,170). Die Berechnung auf der Basis einer LOCF Kovarianzanalyse zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-31).

Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % und ≤ 6,5 %

Parallel zur Analyse der HbA_{1c}-Werte wurden die Anteile der Patienten, die HbA_{1c}-Werte < 7 % bzw. ≤ 6,5 % erreicht hatten, ausgewertet. Dieser Bereich entspricht, wie im vorigen Abschnitt erläutert, einer adäquaten Blutglukosekontrolle und steht im Einklang mit klinischen Leitlinien (9).

In der Studie AWARD-5 erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen 55,2/60,9 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % gegenüber 37,8 % Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg war gegenüber Sitagliptin bezüglich des Anteils der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % statistisch signifikant im Vorteil (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,9 [2,0; 4,3]; < 0,001/3,8 [2,6; 5,7]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 48,8/57,6 % und 33,0 % der Patienten ein HbA_{1c} < 7 %, womit Dulaglutid auch bei längerer Behandlungsdauer gegenüber Sitagliptin hinsichtlich dieses sekundären Endpunktes statistisch signifikant im Vorteil war (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,94 [1,395; 2,687]; < 0,001/2,76 [1,986; 3,830]; < 0,001). Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen erreichten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg 44,8 %/54,3 % und unter Sitagliptin 31,1 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Damit war Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg und 1,5 mg) auch zum Zeitpunkt 104 Wochen einer Behandlung mit Sitagliptin hinsichtlich dieses Parameters statistisch signifikant im Vorteil (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,80 [1,291; 2,504]; < 0,001/2,63 [1,894; 3,663]; < 0,001).

Der Anteil der Patienten, die ein $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5 \%$ erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 31,0 %/46,7 % bzw. 21,8 % für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bzw. Sitagliptin und war damit für beide Dulaglutid-Dosierungen statistisch signifikant höher als in der Sitagliptin-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,2 [1,4; 3,3]; 0,010/5,0 [3,3; 7,7]; $< 0,001$). Der Anteil der Patienten, die ein $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5 \%$ erreichten, lag zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 29,0 %/41,7 % bzw. 19,2 % für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bzw. Sitagliptin und zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 24,2 %/39,1 % bzw. 14,1 %. Auch zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen waren die Patientenanteile in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant größer als in der Sitagliptin-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,71 [1,174; 2,496]; 0,005/3,01 [2,092; 4,322]; $< 0,001$ /104 Wochen: 1,95 [1,287; 2,951]; 0,001/3,91 [2,635; 5,791]; $< 0,001$).

In der Studie AWARD-6 erreichten bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 68,3 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c} -Wert $< 7 \%$ und 67,9 % Patienten unter Liraglutid 1,8 mg. Hinsichtlich dieses Endpunktes war die Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg der mit Liraglutid 1,8 mg vergleichbar (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,02 [0,64; 1,63]; 0,925).

Der Anteil Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert von $\leq 6,5 \%$ erreichten, lag nach 26 Wochen für die Dulaglutid 1,5 mg und die Liraglutid 1,8 mg Gruppe bei 54,6 % bzw. 50,9 % (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [0,81; 1,86]; 0,322).

Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Eine unzureichende glykämische Kontrolle lag gem. AWARD-5 Studienprotokoll vor, wenn eine persistierende, schwere Hyperglykämie jenseits der in Tabelle 4-29 dargestellten Grenzwerte für Nüchternblutglukose (FBG) bzw. HbA_{1c} auftrat. Wenn diese Grenzwerte erreicht bzw. überschritten wurden, mussten die Patienten die Studie beenden, was zu einer Erhöhung der Zahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle im Vergleich zu anderen Studien beigetragen haben kann.

Insgesamt mussten nach Protokoll 13,6 %/11,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und 16,2 % der Patienten unter Sitagliptin die Studie AWARD-5 aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie beenden. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,81 [0,521; 1,269]; 0,362/0,65 [0,409; 1,039]; 0,070).

Im gesamten Studienverlauf über 26 Wochen brach kein Patient die Studie AWARD-6 aufgrund einer persistierenden, schweren Hyperglykämie (Tabelle 4-29) ab. Demnach konnte auch kein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen berechnet werden.

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>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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, des *Body Mass Index* (BMI) und des Bauchumfanges– 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 4-34: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes, des Body Mass Index (BMI) bzw. des Bauchumfanges“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 104 Wochen (LOCF ANCOVA/MMRM) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Anhand der absoluten Änderung des Bauchumfanges (in cm)
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen (LOCF ANCOVA/MMRM) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Anhand der absoluten Änderung des BMI (in kg/m ²)
ANCOVA: Analysis of Covariance, BMI: Body Mass Index; LOCF: Last Observation Carried Forward, 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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Veränderungen des Körpergewichtes, des Body Mass Index (BMI) und des Bauchumfanges“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Zudem sind Körpergewicht, Körpergröße und Bauchumfang Messwerte, die frei von Subjektivität erhoben werden können.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Zudem sind Körpergewicht, Körpergröße und Bauchumfang Messwerte, die frei von Subjektivität erhoben werden können.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)***	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)^o, N = 302/304			Sitagliptin^o, N = 315			
Ausgangswert		86,22 (17,99)/86,67 (17,45)			85,97 (16,91)		
26 Wochen	299/303	83,50 (17,90)/83,41 (17,26)	-2,63 (0,19)/-3,18 (0,18)	314	84,56 (16,69)	-1,46 (0,18)	-1,18 [-1,66; -0,70]; < 0,001/ -1,72 [-2,20; -1,24]; < 0,001
52 Wochen	299/303	83,47 (17,85)/83,50 (17,40)	-2,60 (0,23)/-3,03 (0,22)	314	84,43 (16,55)	-1,53 (0,22)	-1,07 [-1,65; -0,48]; < 0,001/ -1,50 [-2,08; -0,92]; < 0,001
104 Wochen	299/303	83,74 (17,51)/83,69 (17,35)	-2,39 (0,26)/-2,88 (0,25)	314	84,26 (16,62)	-1,75 (0,25)	-0,64 [-1,29; 0,01]; 0,054/ -1,14 [-1,78; -0,49]; < 0,001
26 Wochen*	278/271	83,50 (18,06)/82,59 (17,52)	-2,68 (0,19)/-3,29 (0,19)	283	83,90 (16,40)	-1,48 (0,19)	-1,20 [-1,72; -0,69]; < 0,001/ -1,82 [-2,33; -1,30]; < 0,001
52 Wochen*	255/246	82,98 (17,29)/83,63 (17,56)	-2,70 (0,24)/-3,22 (0,24)	253	83,06 (16,16)	-1,63 (0,24)	-1,08 [-1,73; -0,42]; 0,001/ -1,59 [-2,25; -0,93]; < 0,001
104 Wochen*	192/197	82,17 (16,39)/82,76 (16,88)	-2,29 (0,29)/-2,91 (0,29)	191	81,32 (15,76)	-1,87 (0,29)	-0,42 [-1,22; 0,39]; 0,311/ -1,04 [-1,84; -0,23]; 0,012
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)^o, N = 299			Liraglutid (1,8 mg)^o, N = 300			
Ausgangswert	299	93,82 (18,23)		300	94,35 (18,96)		
26 Wochen	299	91,13 (18,54)	-2,90 (0,22)	299	90,90 (18,64)	-3,61 (0,22)	0,71 [0,17; 1,26]; 0,010
26 Wochen*	275	90,50 (18,01)	-2,75 (0,21)	274	91,16 (18,97)	-3,48 (0,21)	0,73 [0,15; 1,32]; 0,014
^o + Metformin LOCF-Analysen oder *: MMRM-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.11.-11.13./14.74.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.11.10./11.11.							

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	BMI MW kg/m ² (SD)	Veränderung MW kg/m ² (SE) *	N	BMI MW kg/m ² (SD)	Veränderung MW kg/m ² (SE)	MWD kg/m ² [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299			Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300			
Ausgangswert	299	33,50 (5,07)	-	300	33,62 (5,16)	-	-
26 Wochen	299	32,53 (5,23)	-1,05 (0,08)	299	32,37 (5,04)	-1,30 (0,08)	0,25 [0,05; 0,45]; 0,013
26 Wochen*	298	33,19 (5,05)	-0,32 (0,03)	297	33,20 (5,09)	-0,38 (0,03)	0,05 [-0,03; 0,13]; 0,188
[°] + Metformin LOCF-Analysen oder *: MMRM-Analysen BMI: <i>Body Mass Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.79./14.81.							

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Veränderungen des Bauchumfanges“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Endwert MW cm (SD)	Veränderung MW cm (SE)*	N	Endwert MW cm (SD)	Veränderung MW cm (SE)	MWD cm [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304			Sitagliptin[°], N = 315			
Ausgangswert	301/299	102,78 (12,57)/103,23 (12,83)		312	102,49 (11,72)		
26 Wochen	273/266	100,72 (12,99)/100,11 (12,94)	-1,78 (0,24)/-2,89 (0,24)	277	100,32 (10,69)	-1,45 (0,24)	-0,33 [-0,95; 0,29]; 0,296/ -1,44 [-2,06; -0,82]; < 0,001
52 Wochen	250/238	100,21 (12,33)/99,46 (13,13)	-2,05 (0,29)/-2,91 (0,29)	247	99,75 (11,26)	-1,45 (0,29)	-0,59 [-1,36; 0,17]; 0,128/ -1,46 [-2,23; -0,69]; < 0,001
104 Wochen	189/192	99,30 (12,04)/98,67 (12,25)	-1,75 (0,35)/-2,57 (0,35)	188	98,84 (10,59)	-1,20 (0,35)	-0,54 [-1,48; 0,40]; 0,256/ -1,36 [-2,30; -0,42]; 0,005
[°] + Metformin MMRM-Analysen KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.15.							

Veränderungen des Körpergewichts, *Body Mass Index* (BMI) und des Bauchumfanges:

Ein erhöhtes Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus verknüpft. Ein über einen bestimmten Grenzwert erhöhter *Body Mass Index* (BMI), ein mit Gewicht und Körpergröße assoziierter Parameter, wird als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus angesehen. Das Risiko kann schon bei geringem Übergewicht erhöht sein, als besonders gefährdet gelten Menschen, die in jungen Jahren übergewichtig oder adipös sind. 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 bei Adipositas aber das Blutglukoseprofil verbessern (12). Eine mittlere Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (13, 14). 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 längerfristige Gewichtsreduktion (ein bis vier Jahre) führt zu einer Verbesserung des Blutglukoseprofils, durch eine Reduktion der Nüchternserumglukose und einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 0,2 – 0,3 % (15).

Veränderungen des Körpergewichts:

Ausgehend von einem mittleren Gewicht vor Behandlungsbeginn von 86,22 kg/86,67 kg und 85,97 kg für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Sitagliptin, veränderte sich das mittlere Gewicht in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich um -2,63 kg/-3,18 kg bzw. um -1,46 kg. Im Vergleich zu der Behandlung mit Sitagliptin ergab sich damit insgesamt eine statistisch signifikant größere mittlere Gewichtsreduktion in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: -1,18 [-1,66; -0,70]; < 0,001/-1,72 [-2,20; -1,24]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich eine mittlere Gewichtsveränderung für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg von -2,60 kg/-3,03 kg im Vergleich zu -1,53 kg unter Sitagliptin. Für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg konnte auch zum Zeitpunkt 52 Wochen ein statistisch signifikant größerer mittlerer Gewichtsverlust unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5mg im Vergleich zu Sitagliptin gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: -1,07 [-1,65; -0,48]; < 0,001/-1,50 [-2,08; -0,92]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich eine mittlere Gewichtsveränderung von -2,39 kg/-2,88 kg für für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg im Vergleich zu -1,75 kg unter Sitagliptin. Für den Zeitpunkt 104 Wochen war unter einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg eine nicht signifikant größere mittlere Gewichtsreduktion und unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg eine erneut statistisch signifikant größere mittlere Gewichtsreduktion im Vergleich zu Sitagliptin erkennbar (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: -0,64 [-1,29; 0,01]; 0,054/-1,14 [-1,78; -0,49]; < 0,001). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-36).

In der Studie AWARD-6 hatten die Patienten vor Behandlungsbeginn ein mittleres Gewicht von 93,82 kg und 94,35 kg für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg. Zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde eine durchschnittliche Veränderung des Gewichts um -2,90 kg unter Dulaglutid 1,5 mg bzw. um -3,61 kg unter Liraglutid 1,8 mg festgestellt. Zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg bezüglich der Gewichtsveränderung zu Gunsten von Liraglutid 1,8 mg festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,17; 1,26]; 0,010). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-36).

Veränderung des BMI:

In der Studie AWARD-5 war die Veränderung des BMI kein berichteter Endpunkt.

In der Studie AWARD-6 hatten die Patienten vor Behandlungsbeginn einen vergleichbaren mittleren BMI von 33,50 kg/m² und 33,62 kg/m² (Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg). Der BMI veränderte sich zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich um -1,05 kg/m² bzw. um -1,30 kg/m² (Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg). Zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid bezüglich der Veränderung des BMI festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,05; 0,45]; 0,013). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung, jedoch ohne statistische Signifikanz (Tabelle 4-37).

Veränderung des Bauchumfanges:

In der Studie AWARD-5 hatten die Studienteilnehmer unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vor Behandlungsbeginn durchschnittlich einen Bauchumfang von 102,8 cm/103,2 cm und unter Sitagliptin von 102,5 cm. Zum Zeitpunkt 26 Wochen änderte sich der Bauchumfang für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg um durchschnittlich -1,78 cm/-2,89 cm und für Sitagliptin im Mittel um -1,45 cm. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte eine geringfügig größere Abnahme des mittleren Bauchumfanges im Vergleich zu einer Behandlung mit Sitagliptin, während sich zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD cm [95 %-KI]; p-Wert: -0,33 [-0,95; 0,29]; 0,296/-1,44 [-2,06; -0,82]; < 0,001) zeigte.

Zum Zeitpunkt 52 Wochen konnte für Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg eine mittlere Reduktion des Bauchumfanges von 2,05 cm/2,91 cm und unter Sitagliptin um 1,45 cm festgestellt werden. Für Dulaglutid 0,75 mg konnte eine geringfügig höhere mittlere Abnahme des Bauchumfanges und für Dulaglutid 1,5 mg eine statistisch signifikant größere mittlere Abnahme gegenüber Sitagliptin gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD cm [95 %-KI]; p-Wert: -0,59 [-1,36; 0,17]; 0,128/-1,46 [-2,23; -0,69]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 104 Wochen reduzierten die Patienten ihren Bauchumfang durchschnittlich um 1,75 cm/2,57 cm und 1,20 cm (Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Sitagliptin). Auch nach einer Behandlungsdauer von 104 Wochen konnte für Dulaglutid 0,75 mg eine geringfügig, nicht signifikant größere Abnahme des Bauchumfanges und für Dulaglutid 1,5 mg eine statistisch signifikant größere Abnahme des mittleren Bauchumfanges gegenüber Sitagliptin gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD cm [95 %-KI]; p-Wert: -0,54 [-1,48; 0,40]; 0,256/-1,36 [-2,30; -0,42]; 0,005).

In der Studie AWARD-6 war die Veränderung des Bauchumfanges kein berichteter Endpunkt.

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>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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 4-39: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 104 Wochen (wurde zum Zeitpunkt 26/52 Wochen erhoben, aber aufgrund der geringen Ereignishäufigkeit nicht dargestellt) Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis. Kardiovaskuläre Ereignisse* wurden im Rahmen der <i>SOC kardivaskuläre Ereignisse</i> erhoben. Dabei wurden tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei folgenden Diagnosen adjudiziert: • Myokardinfarkt • Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina • Krankenhausaufenthalt wegen Herzversagens • Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis. Kardiovaskuläre Ereignisse* wurden im Rahmen der <i>SOC kardivaskuläre Ereignisse</i> erhoben. Dabei wurden tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei folgenden Diagnosen adjudiziert: • Myokardinfarkt • Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina • Krankenhausaufenthalt wegen Herzversagens • Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)
* Kardiovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der Sicherheitsparameter als „unerwünschte Ereignisse (UE)“ berichtet, erfasst, nach MedDRA (Abschnitt 4.2.5.2) kodiert und von einem unabhängigen, verblindeten Expertengremium evaluiert und adjudiziert. SOC: <i>System Organ Class</i>	

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 „Kardiovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE, AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, koronar-arterielle Interventionen) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und bestätigt. Dadurch mildert sich die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung auf Endpunktebene ab.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, koronar-arterielle Interventionen) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und bestätigt. Dadurch mildert sich die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung auf Endpunktebene ab.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten 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.

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

Tabelle 4-41: 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	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304	Sitagliptin [°] , N = 315			
Gesamtrate unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis*					
104 Wochen	4 (1,3)/6 (2,0)	5 (1,6)	0,83 [0,164; 3,908]; 1,000/ 1,25 [0,314; 5,227]; 0,769	0,83 [0,226; 3,078]; 1,000/ 1,24 [0,383; 4,032]; 0,769	-0,003 [-0,082; 0,076]; 1,000/ 0,004 [-0,075; 0,083]; 0,953
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299	Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300			
Gesamtrate unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis *					
26 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)	0,33 [0,000; 19,064]; 1,000	0,14 [0,003; 6,843]; 1,000 [#]	-0,003 [-0,083; 0,077]; 1,000
°+ Metformin					
* Kardiovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der Sicherheitsparameter als „unerwünschte Ereignisse (UE)“ berichtet, erfasst, nach MedDRA (Abschnitt 4.2.5.2) kodiert und von einem unabhängigen, verblindeten Expertengremium evaluiert und adjudiziert.					
#Peto OR					
ARD: absolute Risikoreferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class					
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.12.51. ; post-hoc Analysen (27), Tabelle DE.1.4.7 a1, Tabelle DE.1.4.7 a2, Tabelle DE.1.4.7b1; Tabelle DE.1.4.7 b2; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.169; post-hoc Analysen (28), Tabelle DE.1.4.7 a1, Tabelle DE.1.4.7 a2, Tabelle DE.1.4.7b1; Tabelle DE.1.4.7 b2					

Kardiovaskuläre Morbidität:

In der Studie AWARD-5 war die Inzidenz der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren – Dyslipidämie, Hypertonus, kardiovaskuläre Vorerkrankung – vor Behandlungsbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-24). Insgesamt waren kardiovaskuläre Ereignisse, die im Rahmen der Sicherheitsparameter als „*unerwünschte Ereignisse (UE)*“ berichtet, erfasst, nach MedDRA (Abschnitt 4.2.5.2) kodiert und adjudiziert wurden, in allen Behandlungsgruppen im Studienverlauf selten. Im Verlauf von 104 Wochen trat innerhalb der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei vier (1,3 %)/sechs (2,0 %) Patienten und unter Sitagliptin Behandlung bei fünf (1,6 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Auf der Basis der geringen Fallzahlen ergaben sich nur numerische Unterschiede (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,83 [0,164; 3,908]; 1,000/1,25 [0,314; 5,227]; 0,769). Für vier (1,3 %)/sechs (2,0 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für vier (1,3 %) Patienten unter Sitagliptin wurde ein nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert. Insgesamt trat bei einem (0,3 %) Patienten unter Sitagliptin und keinem bzw. einem Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis auf.

Bei insgesamt geringer Fallzahl liefern die Ergebnisse keine Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität oder eine erhöhte Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse unter einer Behandlung mit Dulaglutid verglichen mit Sitagliptin.

Kardiovaskuläre Ereignisse waren auch im Verlauf der Studie AWARD-6 selten. Während 26 Wochen trat in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 1,5 mg bei keinem Patienten und unter Liraglutid 1,8 mg bei einem (0,3 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis auf, welches als nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert wurde. Die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis waren ohne statistische Signifikanz (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 1,000).

Bei insgesamt geringer Fallzahl liefern die Ergebnisse keine Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität oder eine erhöhte Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse unter einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg verglichen mit Liraglutid 1,8 mg.

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>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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 4-42: Operationalisierung von „Zerebrovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 104 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis. Zerebrovaskuläre Ereignisse* wurden im Rahmen verschiedener für den T2DM relevanten SOC,u.a. der SOC Erkrankungen des Nervensystems erhoben. Dabei wurden die folgenden HLT und PT berücksichtigt: <i>HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS</i> • zerebrovaskuläres Ereignis • zerebrale Ischämie • ischämischer Schlaganfall • lakunärer Schlaganfall <i>HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS</i> • Veränderungen der Karotisarterie • vertebrobasiläre Insuffizienz <i>HLT: Bewusstseinsstörungen</i> • Ohnmacht <i>HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse</i> • transiente ischämische Attacke
H9X-MC-GBDE, AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis. Zerebrovaskuläre Ereignisse* wurden im Rahmen verschiedener für den T2DM relevanten SOC,u.a. der SOC Erkrankungen des Nervensystems erhoben. Dabei wurden die folgenden HLT und PT berücksichtigt: <i>HLT: Bewusstseinsstörungen</i> • Schläfrigkeit <i>HLT: Erkrankungen im Zusammenhang zu erhöhtem intrakraniellen Druck</i> • Hirnödem
* Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst und kodiert (MedDRA). 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. HLT: High Level Term; 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Zerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE, AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Die Adjudizierung zerebrovaskulärer unerwünschter Ereignisse wie Schlaganfall oder TIA (transiente ischämische Attacke) erfolgte durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Die Adjudizierung zerebrovaskulärer unerwünschter Ereignisse wie Schlaganfall oder TIA (transiente ischämische Attacke) erfolgte durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

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 4-44: 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	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304	Sitagliptin[°], N = 315			
Gesamtrate zerebrovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis					
52 Wochen	3 (0,99)/1 (0,33)	1 (0,32)	3,15 [0,251; 165,910]; 0,364/ 1,04 [0,013; 81,602]; 1,000	2,85 [0,400; 20,346]; 0,364 [#] / 1,04 [0,065; 16,612]; 1,000 [#]	0,007 [-0,072; 0,086]; 0,586/ 0,000 [-0,079; 0,079]; 1,000
104 Wochen	6 (1,99)/1 (0,33)	2 (0,63)	3,17 [0,561; 32,324]; 0,169/ 0,52 [0,009; 9,979]; 1,000	2,87 [0,712; 11,574]; 0,169 [#] / 0,53 [0,055; 5,123]; 1,000 [#]	0,014 [-0,066; 0,092]; 0,259/ -0,003 [-0,082; 0,076]; 1,000
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299	Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300			
Gesamtrate zerebrovaskuläre Ereignisse**/Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis					
26 Wochen	2 (0,67)	0 (0,0)	5,05 [0,289; Inf]; 0,249	7,44 [0,464; 119,204]; 0,249 [#]	0,007 [-0,073; 0,087]; 0,477
[°] + Metformin * im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>), zusammengesetzt aus HLT: <i>Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS, vaskuläre Erkrankungen des ZNS, Bewusstseinsstörungen und transiente zerebrovaskuläre Ereignisse</i> ** im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>), zusammengesetzt aus HLT: <i>Bewusstseinsstörungen und Erkrankungen im Zusammenhang zu erhöhtem intrakraniellen Druck</i> [#] Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz; HLT: <i>High Level Term</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.92./14.96.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.1.4.8 a1, Tabelle DE.1.4.8 a2, Tabelle DE.1.4.8 b1, Tabelle DE.1.4.8 b2, Tabelle DE.1.4.8 c1, Tabelle DE.1.4.8 c2, Tabelle DE.1.4.8 d1, Tabelle DE.1.4.8 d2 ; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.119.; <i>post-hoc</i> Analysen (28), Tabelle DE.1.4.8 a1, Tabelle DE.1.4.8 a2					

Zerebrovaskuläre Morbidität:

Im Studienverlauf von AWARD-5 traten insgesamt nur bei wenigen Patienten zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Innerhalb von 52 Wochen trat bei drei (0,99 %)/einem (0,33 %) Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei einem (0,32 %) Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf. Auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen traten insgesamt wenige zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Es wurde bei sechs (1,99 %)/einem (0,33 %) der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei zwei (0,63 %) Patienten unter Sitagliptin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis dokumentiert. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 3,15 [0,251; 165,910]; 0,364/1,04 [0,013; 81,602]; 1,000/104 Wochen: 3,17 [0,561; 32,324]; 0,169/0,52 [0,009; 9,979]; 1,000). Auch bei den sehr wenigen zerebrovaskulären Ereignissen, dargestellt als *Preferred Terms* (PT) zerebrale Ischämien, ischämische oder lakunäre Schlaganfälle, Veränderungen der Karotisarterie, vertebrobasiläre Insuffizienz, Ohnmacht und transiente ischämische Ereignisse, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Auch in der Studie AWARD-6 traten insgesamt bei sehr wenigen Patienten zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Innerhalb von 26 Wochen trat bei zwei (0,67 %) Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei keinem (0,0 %) Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf. Schon aufgrund der geringen Fallzahl konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,05 [0,289; Inf]; 0,249). Auch bei den PT Schläfrigkeit und Hirnödem traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Bei insgesamt geringer Fallzahl zeigen diese Ergebnisse keine Hinweise auf ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko bzw. auf eine erhöhte Anzahl zerebrovaskulärer Ereignisse für die Behandlung mit Dulaglutid im Vergleich zu Sitagliptin oder Liraglutid.

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>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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 nichtkardiale 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 4-45: Operationalisierung von „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 104 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis. Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen <i>Preferred Terms</i> für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende vaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i> gelistet. Dabei wurden die folgenden HLT und PT berücksichtigt: <i>HLT: Parästhesie and Dysästhesie</i> • Parästhesie • brennendes Gefühl <i>HLT: sensorische Abnormalitäten NEC</i> • Hypoästhesie • Sensibilitätsstörung <i>HLT: chronische Polyneuropathien</i> • diabetische Neuropathie <i>HLT: periphere Neuropathien NEC</i> • periphere Neuropathien <i>HLT: gastrointestinale Erkrankungen NEC</i> • diabetische Gastropathie <i>HLT: Aortennekrose und vaskuläre Insuffizienz</i> • Aortenstenose <i>HLT: periphere vaskuläre Erkrankungen NEC</i> • periphere vaskuläre Erkrankungen <i>HLT: unspezifische Nekrose und vaskuläre Insuffizienz NEC</i> • Arteriosklerose <i>HLT: periphere Vasokonstriktion, Nekrose und vaskuläre Insuffizienz</i> • vorübergehendes Hinken • diabetische vaskuläre Erkrankung <i>HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes</i> • diabetischer Fuß <i>HLT: Retinopathien NEC</i> • diabetische Retinopathie <i>HLT: Strukturveränderungen der Retina</i> • Ablösung der Retina • Makulopathie <i>HLT: Infektionen und Entzündungen der Retina, Choroidea und des Glaskörpers</i> • diabetisches retinales Ödem • Makulaödem <i>HLT: Blutungen des Auges und vaskuläre Erkrankungen NEC</i> • retinale Hämorrhagien <i>HLT: Veränderungen des Urins</i>

Studie	Operationalisierung
	• Mikroalbuminurie • Proteinurie • Albuminurie <i>HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC</i> • diabetische Nephropathie • Nephropathie Zusammenfassend wurden • die SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale nichtzerebrale mikrovaskuläre und makrovaskuläre Morbidität, • die SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität, • die SOC Erkrankungen des Nervensystems und gastrointestinale Erkrankungen unter nichtkardiale nichtzerebrale mikrovaskuläre neuronale Ereignisse, • Untersuchungen unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre renale Ereignisse, • die SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes unter nichtkardiale nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität beschrieben.
H9X-MC-GBDE, AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis. Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen <i>Preferred Terms</i> für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende vaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i> gelistet. Dabei wurden die folgenden HLT und PT berücksichtigt: <i>HLT: Parästhesie and Dysästhesie</i> • Parästhesie <i>HLT: sensorische Abnormalitäten NEC</i> • Hypästhesie <i>HLT: akute Polyneuropathien</i> • Polyneuropathie <i>HLT: periphere Neuropathien NEC</i> • periphere Neuropathien • periphere sensomotorische Neuropathien <i>HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes</i> • diabetische Ulzeration <i>HLT: Retinopathien NEC</i> • Retinopathie <i>HLT: Veränderungen des Urins</i> • Proteinurie Zusammenfassend wurden • die SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale nichtzerebrale mikrovaskuläre und makrovaskuläre Morbidität, • die SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität, • die SOC Erkrankungen der Niere und Untersuchungen unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre renale Ereignisse, • die SOC Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes unter nichtkardiale

Studie	Operationalisierung
	nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität beschrieben.
HLT: High Level 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Vaskuläre nicht kardiale und nicht zerebrale Ereignisse wurden unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der definierten MedDRA (Version 15.0) Kodierung gemäß System Organ Class, High Level Term und Preferred Term analysiert (sofern nicht anders beschrieben).
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Vaskuläre nicht kardiale und nicht zerebrale Ereignisse wurden unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der definierten MedDRA (Version 15.0) Kodierung gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben).
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale 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.

Tabelle 4-47: 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	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) °, N = 302/304	Sitagliptin °, N = 315			
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis (nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre und makrovaskuläre Morbidität)					
52 Wochen	20 (6,62)/18 (5,92)	17 (5,40)	1,24 [0,638; 2,422]; 0,522/ 1,10 [0,558; 2,183]; 0,778	1,23 [0,656; 2,297]; 0,522/ 1,10 [0,576; 2,089]; 0,778	0,012 [-0,025; 0,050]; 0,637/ 0,005 [-0,031; 0,042]; 0,914
104 Wochen	24 (7,95)/27 (8,88)	20 (6,35)	1,27 [0,688; 2,357]; 0,441/ 1,44 [0,788; 2,622]; 0,234	1,25 [0,706; 2,218]; 0,076/ 1,40 [0,802; 2,440]; 0,234	0,016 [-0,025; 0,057]; 0,539/ 0,025 [-0,016; 0,067]; 0,300
nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität					
52 Wochen	18 (5,96)/17 (5,59)	15 (4,76)	1,27 [0,590; 2,757]; 0,592/ 1,18 [0,545; 2,599]; 0,718	1,25 [0,643; 2,438]; 0,592/ 1,17 [0,597; 2,309]; 0,718	0,012 [-0,067; 0,091]; 0,630/ 0,008 [-0,071; 0,087]; 0,776
104 Wochen	21 (6,95)/26 (8,55)	18 (5,71)	1,23 [0,644; 2,363]; 0,527/ 1,54 [0,828; 2,877]; 0,169	1,22 [0,662; 2,238]; 0,527/ 1,50 [0,838; 2,673]; 0,169	0,012 [-0,026; 0,051]; 0,641/ 0,028 [-0,012; 0,069]; 0,223
nichtkardial und nichtzerebral mikrovaskulär: neuronale Ereignisse					
52 Wochen	15 (4,97)/7 (2,30)	8 (2,54)	1,24 [0,638; 2,422]; 0,522/ 0,90 [0,276; 2,895]; 1,000	1,96 [0,841; 4,546]; 0,138/ 0,91 [0,333; 2,470]; 1,000	0,012 [-0,025; 0,050]; 0,637/ -0,002 [-0,081; 0,077]; 1,000
104 Wochen	18 (5,96)/12 (3,95)	9 (2,86)	2,15 [0,901; 5,532]; 0,076/ 1,40 [0,531; 3,813]; 0,510	2,09 [0,952; 4,571]; 0,076/ 1,38 [0,591; 3,232]; 0,510	0,031 [-0,048; 0,110]; 0,092/ 0,011 [-0,068; 0,090]; 0,598
nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität					
52 Wochen	3 (0,99)/2 (0,66)	2 (0,63)	1,57 [0,178; 18,909]; 0,680/ 1,04 [0,075; 14,381]; 1,000	1,56 [0,269; 9,065]; 0,680 [#] / 1,04 [0,145; 7,395]; 1,000 [#]	0,004 [-0,075; 0,082]; 0,962/ 0,000 [-0,079; 0,079]; 1,000
104 Wochen	4 (1,32)/2 (0,66)	2 (0,63)	2,10 [0,298; 23,357]; 0,442/ 1,04 [0,075; 14,381]; 1,000	2,04 [0,410; 10,197]; 0,442 [#] / 1,04 [0,145; 7,395]; 1,000 [#]	0,007 [-0,072; 0,086]; 0,644/ 0,000 [-0,079; 0,079]; 1,000

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	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299	Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300			
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis (nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre und makrovaskuläre Morbidität)					
26 Wochen	5 (1,67)	5 (1,67)	1,00 [0,228; 4,409]; 1,000	1,00 [0,294; 3,430]; 1,000	0,000 [-0,080; 0,080]; 1,000
nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität					
26 Wochen	5 (1,67)	4 (1,33)	1,26 [0,268; 6,405]; 0,752	1,25 [0,340; 4,625]; 0,752	0,003 [-0,077; 0,083]; 0,996
nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität					
26 Wochen	0 (0,0)	1 (0,33)	0,33 [0,000; 19,064]; 1,000	0,14 [0,003; 6,843]; 1,000 [#]	-0,003 [-0,083; 0,077]; 1,000
[°] + Metformin * im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i>) (Tabelle 4-45). [#] Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz; HLT: <i>High Level Term</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.92./14.96.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.1.4.9 a1, Tabelle DE.1.4.9 a2, Tabelle DE.1.4.9 b1, Tabelle DE.1.4.9 b2, Tabelle DE.1.4.9 c1, Tabelle DE.1.4.9 c2, Tabelle DE.1.4.9 d1, Tabelle DE.1.4.9 d2; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.119.; <i>post-hoc</i> Analysen (28), Tabelle DE.1.4.9 a1, Tabelle DE.1.4.9 a2					

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität:

In der Studie AWARD-5 trat innerhalb von 52 Wochen bei 20 (6,6 %)/18 (5,9 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und 17 (5,4 %) Patienten unter Sitagliptin mindestens ein solches vaskuläres Ereignis auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei 24 (8,0 %)/27 (8,9 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 20 (6,4 %) Patienten unter Sitagliptin mindestens ein vaskuläres Ereignis dokumentiert worden. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,24 [0,638; 2,422]; 0,522/1,10 [0,558; 2,183]; 0,778/104 Wochen: 1,27 [0,688; 2,357]; 0,441/1,44 [0,788; 2,622]; 0,234).

Bei keiner der genannten vaskulären Kategorien *High Level Terms* oder *Preferred Terms* traten statistisch signifikante Unterschiede auf (*post-hoc* Analysen (27), Tabelle DE.1.4.9.).

Mindestens ein Ereignis, das unter der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität eingeordnet wurde, trat innerhalb von 52 Wochen unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bei 18 (6,0 %) /17 (5,6 %) der Patienten und unter Sitagliptin bei 15 (4,8 %) der Patienten auf. Nach 104 Wochen traf dies auf 21 (7,0 %)/26 (8,6 %) der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und 18 (5,7 %) der Patienten unter Sitagliptin zu. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,27 [0,590; 2,757]; 0,592/1,18 [0,545; 2,599]; 0,718/104 Wochen: 1,23 [0,644; 2,363]; 0,527/1,54 [0,828; 2,877]; 0,169).

Mindestens ein Ereignis der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre neuronale Erkrankungen trat innerhalb von 52 Wochen bei 15 (5,0 %)/sieben (2,3 %) der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei acht (2,6 %) der Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen traf dies auf 18 (6,0 %)/12 (4,0 %) der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei neun (2,9 %) der Patienten unter Sitagliptin zu. Auch in dieser Kategorie konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,24 [0,638; 2,422]; 0,522/0,90 [0,276; 2,895]; 1,000/104 Wochen: 2,15 [0,901; 5,532]; 0,076/1,40 [0,531; 3,813]; 0,510).

Mindestens ein Ereignis, das unter der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität eingeordnet wurde, trat in 52 Wochen bei drei (1,0 %)/zwei (0,7 %) der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei zwei (0,6 %) der Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin auf. Bis Woche 104 traf dies auf vier (1,3 %)/zwei (0,7 %) der Patienten unter Dulaglutid und zwei (0,6 %) der Patienten unter Sitagliptin zu. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,57 [0,178; 18,909]; 0,680/1,04 [0,075; 14,381]; 1,000/104 Wochen: 2,10 [0,298; 23,357]; 0,442/1,04 [0,075; 14,381]; 1,000).

In der Studie AWARD-6 trat innerhalb von 26 Wochen bei fünf (1,7 %) der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei fünf (1,7 %) der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein solches vaskuläres Ereignis auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,228; 4,409]; 1,000).

Bei keiner der genannten vaskulären Kategorien *High Level Terms* oder *Preferred Terms* traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf (*post-hoc* Analysen (28), Tabelle DE.1.4.9.).

Mindestens ein Ereignis, das unter der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität eingeordnet wurde, trat innerhalb von 26 Wochen bei fünf (1,7 %) der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei vier (1,3 %) der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [0,268; 6,405]; 0,752).

Mindestens ein Ereignis, das unter der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität eingeordnet wurde, trat über die Studiendauer von 26 Wochen bei keinem (0,0 %) der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und bei einem (0,3 %) der Patienten unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 1,000) werden.

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>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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

4.3.1.3.1.3.1 EQ-5D (*The European Quality of Life - 5 Dimensions*) – 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 „EQ-5D (The European Quality of Life – 5 Dimensions)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (LOCF) Anhand der Einzelfragen EQ-5D (The EuroQol Group 1990) in den Dimensionen: • Beweglichkeit/Mobilität • Fähigkeit für sich selbst zu sorgen • allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit Jede der fünf Dimensionen ist in drei Einheiten unterteilt, <i>kein Problem, einige oder moderate Probleme</i> und <i>extreme Probleme</i>, die mit ein, zwei oder drei Punkten bewertet werden. Anhand des EQ-5D –Index* (UK/US-Population basierter Index). Anhand des EQ-5D-VAS**
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Einzelfragen EQ-5D (The EuroQol Group 1990) in den Dimensionen: • Beweglichkeit/Mobilität • Fähigkeit für sich selbst zu sorgen • allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit Jede der fünf Dimensionen ist in drei Einheiten unterteilt, <i>kein Problem, einige oder moderate Probleme</i> und <i>extreme Probleme</i>, die mit ein, zwei oder drei Punkten bewertet werden. Anhand des EQ-5D –Index* (UK-Population basierter Index). Anhand des EQ-5D-VAS**
* Die Antworten zu den fünf Dimensionen wurden gemäß der Methode von Dolan <i>et al.</i> 2002 (42) in einen Indexwert (UK/US-Population basierter Index) umgerechnet. ** Über die visuelle Analogskala, EQ-5D-VAS, konnte der Patient seinen Gesundheitsstatus bewerten. Die Patienten schätzten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; LOCF: Last Observation Carried Forward; VAS: Visual Analog Scale Health State Score	

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 „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 Dimensions*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Auf dieser Basis bedingen auch subjektive Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Da Empirische Evidenz ein erhöhtes Verzerrungspotenzial subjektiver Endpunkte in offenen Studien belegt (89), wird für die Studie AWARD-6 das Verzerrungspotenzial subjektiver Endpunkte, welche unter der Nutzendimension *Lebensqualität* dargestellt werden, als hoch eingestuft.

Verschiedene Aspekte führen jedoch zu einer Verminderung des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 Dimensions*)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D“ 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 bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5*	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) ^o , N = 302/304		Sitagliptin ^o , N = 315				
EQ-5D dimension scores							
Ausgangswert	283/288		302				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme	224 (79,2) /221 (76,7)		255 (84,4)		-	-	-
einige Probleme	58 (20,5))/67 (23,3)		47 (15,6)		-	-	-
schwere Probleme	0 (0,0))/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	1 (0,4)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
keine Probleme	269 (94,7) /268 (93,1)		289 (95,7)		-	-	-
einige Probleme	15 (5,3) /20 (6,9)		13 (4,3)		-	-	-
schwere Probleme	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme		237 (83,5)/231 (80,2)		268 (88,7)	-	-	-
einige Probleme		47 (16,5)/55 (19,1)		32 (10,6)	-	-	-
schwere Probleme		0 (0,0)/2 (0,7)		2 (0,7)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme		148 (51,9)/138 (47,9)		174 (57,6)	-	-	-
einige Probleme		124 (43,5)/136 (47,2)		114 (37,7)	-	-	-
schwere Probleme		12 (4,2)/13 (4,5)		13 (4,3)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,3)	-	-	-
fehlende Antwort		1 (0,4)/1 (0,3)		0 (0,0)	-	-	-
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme		194 (68,3)/194 (67,4)		218 (72,2)	-	-	-
einige Probleme		83 (29,2)/86 (29,9)		74 (24,5)	-	-	-
schwere Probleme		7 (2,5)/6 (2,1)		8 (2,6)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,3)		1 (0,3)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,3)		1 (0,3)	-	-	-

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
26 Wochen	271/258						
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		224 (82,7)/209 (81,0)		234 (84,2)	-	-	-
einige Probleme		46 (17,0)/48 (18,6)		43 (15,5)	-	-	-
schwere Probleme		1 (0,4)/1 (0,4)		1 (0,4)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme		262 (96,7)/246 (95,3)		266 (95,7)	-	-	-
einige Probleme		8 (3,0)/12 (4,7)		11 (4,0)	-	-	-
schwere Probleme		1 (0,4)/0 (0,0)		1 (0,4)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme		232 (85,6)/217 (84,1)		245 (88,1)	-	-	-
einige Probleme		38 (14,0)/41 (15,9)		30 (10,8)	-	-	-
schwere Probleme		1 (0,4)/0 (0,0)		2 (0,7)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme		156 (57,6)/143 (55,4)		163 (58,6)	-	-	-
einige Probleme		103 (38,0)/102 (39,5)		106 (38,1)	-	-	-
schwere Probleme		10 (3,7)/11 (4,3)		7 (2,5)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		1 (0,4)/2 (0,8)		1 (0,4)	-	-	-
fehlende Antwort		1 (0,4)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme		188 (69,4)/174 (67,4)		208 (74,8)	-	-	-
einige Probleme		77 (28,4)/76 (29,5)		67 (24,1)	-	-	-
schwere Probleme		5 (1,8)/7 (2,7)		3 (1,1)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		1 (0,4)/1 (0,4)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
52 Wochen		289/281		301	-	-	-
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		235 (81,3)/229 (81,5)		243 (80,7)	1,04 [0,688; 1,568]; 0,857/ 1,05 [0,694; 1,593]; 0,814	1,01 [0,932; 1,089]; 0,857/ 1,01 [0,933; 1,092]; 0,814	0,006 [-0,057; 0,069]; 0,940/ 0,008 [-0,056; 0,071]; 0,897
einige Probleme		54 (18,7)/50 (17,8)		58 (19,3)	0,96 [0,638; 1,453]; 0,857/ 0,91 [0,596; 1,379]; 0,647	0,97 [0,695; 1,354]; 0,857/ 0,92 [0,656; 1,299]; 0,647	-0,006 [-0,069; 0,057]; 0,940/ -0,015 [-0,078; 0,048]; 0,726
schwere Probleme		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,22 [0,056; Inf]; 0,483	n.b./ 7,93 [0,157; 400,783]; 0,483 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,973
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,22 [0,056; Inf]; 0,483	n.b./ 7,93 [0,157; 400,783]; 0,483 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,973
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme	273 (94,5)	266 (94,7)	282 (93,7)		1,15 [0,579; 2,282]; 0,690/ 1,19 [0,595; 2,400]; 0,617	1,01 [0,968; 1,050]; 0,690/ 1,01 [0,970; 1,052]; 0,617	0,008 [-0,030; 0,046]; 0,822/ 0,010 [-0,028; 0,048]; 0,746
einige Probleme	14 (4,8)	14 (5,0)	18 (6,0)		0,80 [0,361; 1,742]; 0,589/ 0,82 [0,372; 1,795]; 0,717	0,81 [0,411; 1,598]; 0,589/ 0,83 [0,422; 1,643]; 0,717	-0,011 [-0,092; 0,069]; 0,669/ -0,010 [-0,091; 0,071]; 0,730
schwere Probleme	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)		2,09 [0,108; 123,743]; 0,617/ 0,36 [0,000; 20,352]; 1,000	2,03 [0,211; 19,639]; 0,617 [#] / 0,14 [0,003; 7,306]; 1,000 [#]	0,004 [-0,077; 0,084]; 0,972/ -0,003 [-0,084; 0,078]; 1,000
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)		n.b./ 3,22 [0,056; Inf]; 0,483	n.b./ 7,93 [0,157; 400,783]; 0,483 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,973
fehlende Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme	248 (85,8)	239 (85,1)	269 (89,4)		0,72 [0,439; 1,179]; 0,190/ 0,68 [0,414; 1,107]; 0,118	0,96 [0,903; 1,021]; 0,190/ 0,95 [0,894; 1,013]; 0,118	-0,036 [-0,089; 0,018]; 0,236/ -0,043 [-0,097; 0,011]; 0,151
einige Probleme	41 (14,2)	39 (13,9)	29 (9,6)		1,55 [0,935; 2,571]; 0,087/ 1,51 [0,907; 2,519]; 0,111	1,47 [0,941; 2,303]; 0,087/ 1,44 [0,916; 2,264]; 0,111	0,046 [-0,007; 0,098]; 0,114/ 0,042 [-0,010; 0,095]; 0,143
schwere Probleme	0 (0,0)	3 (1,1)	3 (1,0)		0,15 [0,000; 1,781]; 0,249/ 1,07 [0,142; 8,070]; 1,000	0,14 [0,014; 1,351]; 0,249 [#] / 1,07 [0,215; 5,353]; 1,000 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,262/ 0,001 [-0,080; 0,082]; 1,000
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
fehlende Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme	169 (58,5)	149 (53,0)	178 (59,1)		0,97 [0,701; 1,351]; 0,871/ 0,78 [0,562; 1,083]; 0,138	0,99 [0,864; 1,132]; 0,871/ 0,90 [0,776; 1,036]; 0,138	-0,007 [-0,086; 0,073]; 0,937/ -0,061 [-0,142; 0,019]; 0,161
einige Probleme	108 (37,4)	120 (42,7)	113 (37,5)		0,99 [0,711; 1,386]; 0,966/ 1,24 [0,890; 1,729]; 0,204	1,00 [0,808; 1,226]; 0,966/ 1,14 [0,932; 1,388]; 0,204	-0,002 [-0,080; 0,076]; 1,000/ 0,052 [-0,028; 0,131]; 0,236
schwere Probleme	12 (4,2)	11 (3,9)	9 (3,0)		1,41 [0,534; 3,838]; 0,509/ 1,32 [0,489; 3,668]; 0,651	1,39 [0,594; 3,246]; 0,509/ 1,31 [0,551; 3,112]; 0,651	0,012 [-0,069; 0,092]; 0,590/ 0,009 [-0,072; 0,090]; 0,701
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,3)		0,35 [0,000; 19,789]; 1,000/ 1,07 [0,014; 84,380]; 1,000	0,14 [0,003; 7,104]; 1,000 [#] / 1,07 [0,067; 17,197]; 1,000 [#]	-0,003 [-0,084; 0,078]; 1,000/ 0,000 [-0,081; 0,081]; 1,000
fehlende Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme	205 (70,9)	194 (69,0)	212 (70,4)		1,02 [0,719; 1,461]; 0,893/ 0,94 [0,657; 1,334]; 0,715	1,01 [0,908; 1,117]; 0,893/ 0,98 [0,881; 1,091]; 0,715	0,005 [-0,068; 0,078]; 0,965/ -0,014 [-0,089; 0,061]; 0,783
einige Probleme	77 (26,6)	80 (28,5)	81 (26,9)		0,99 [0,685; 1,420]; 0,942/ 1,08 [0,752; 1,555]; 0,674	0,99 [0,758; 1,293]; 0,942/ 1,06 [0,814; 1,376]; 0,674	-0,003 [-0,074; 0,069]; 1,000/ 0,016 [-0,057; 0,088]; 0,743
schwere Probleme	7 (2,4)	6 (2,1)	8 (2,7)		0,91 [0,277; 2,912]; 1,000/ 0,80 [0,226; 2,665]; 0,790	0,91 [0,335; 2,481]; 1,000/ 0,80 [0,282; 2,286]; 0,790	-0,002 [-0,083; 0,079]; 1,000/ -0,005 [-0,086; 0,076]; 0,888
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)		n.b./ 3,22 [0,056; Inf]; 0,483	n.b./ 7,93 [0,157; 400,783]; 0,483 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,973
fehlende Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
104 Wochen		289/282					
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		240 (83,0)/231 (81,9)		248 (82,4)	1,05 [0,683; 1,604]; 0,834/ 0,97 [0,633; 1,479]; 0,880	1,01 [0,936; 1,085]; 0,834/ 0,99 [0,922; 1,072]; 0,880	0,007 [-0,054; 0,068]; 0,920/ -0,005 [-0,067; 0,057]; 0,966
einige Probleme		49 (17,0)/50 (17,7)		53 (17,6)	0,96 [0,623; 1,464]; 0,834/ 1,01 [0,659; 1,544]; 0,969	0,96 [0,676; 1,371]; 0,834/ 1,01 [0,709; 1,430]; 0,969	-0,007 [-0,068; 0,054]; 0,920/ 0,001 [-0,061; 0,063]; 1,000
schwere Probleme		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,21 [0,056; Inf]; 0,484	n.b./ 7,90 [0,157; 399,170]; 0,484 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,974
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme		275 (95,2)/267 (94,7)		283 (94,0)	1,25 [0,609; 2,561]; 0,543/ 1,13 [0,559; 2,292]; 0,730	1,01 [0,974; 1,052]; 0,543/ 1,01 [0,968; 1,048]; 0,730	0,011 [-0,025; 0,048]; 0,669/ 0,007 [-0,031; 0,044]; 0,868
einige Probleme		13 (4,5)/13 (4,6)		18 (6,0)	0,74 [0,327; 1,634]; 0,464/ 0,76 [0,335; 1,677]; 0,580	0,75 [0,375; 1,507]; 0,464/ 0,77 [0,385; 1,544]; 0,580	-0,015 [-0,096; 0,066]; 0,534/ -0,014 [-0,095; 0,067]; 0,581
schwere Probleme		1 (0,3)/1 (0,4)		0 (0,0)	3,14 [0,055; Inf]; 0,490/ 3,21 [0,056; Inf]; 0,484	7,70 [0,153; 388,488]; 0,490 [#] / 7,90 [0,157; 399,170]; 0,484 [#]	0,003 [-0,077; 0,084]; 0,984/ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,974
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,21 [0,056; Inf]; 0,484	n.b./ 7,90 [0,157; 399,170]; 0,484 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,974
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme		242 (83,7)/239 (84,8)		263 (87,4)	0,74 [0,469; 1,181]; 0,208/ 0,80 [0,502; 1,285]; 0,360	0,96 [0,897; 1,024]; 0,208/ 0,97 [0,908; 1,036]; 0,360	-0,036 [-0,093; 0,020]; 0,254/ -0,026 [-0,083; 0,030]; 0,426
einige Probleme		45 (15,6)/42 (14,9)		37 (12,3)	1,32 [0,824; 2,102]; 0,250/ 1,25 [0,776; 2,008]; 0,359	1,27 [0,846; 1,897]; 0,250/ 1,21 [0,803; 1,827]; 0,359	0,033 [-0,023; 0,089]; 0,302/ 0,026 [-0,030; 0,082]; 0,426
schwere Probleme		2 (0,7)/0 (0,0)		1 (0,3)	2,09 [0,108; 123,743]; 0,617/ 0,35 [0,000; 20,280]; 1,000	2,03 [0,211; 19,639]; 0,617#/ 0,14 [0,003; 7,280]; 0,484#	0,004 [-0,077; 0,084]; 0,972/ -0,003 [-0,084; 0,078]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,21 [0,056; Inf]; 0,484	n.b./ 7,90 [0,157; 399,170]; 0,484#	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,974
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme		157 (54,3)/159 (56,4)		177 (58,8)	0,83 [0,601; 1,154]; 0,273/ 0,91 [0,652; 1,258]; 0,554	0,92 [0,802; 1,065]; 0,273/ 0,96 [0,834; 1,102]; 0,554	-0,045 [-0,125; 0,035]; 0,310/ -0,024 [-0,104; 0,056]; 0,612
einige Probleme		118 (40,8)/ 111 (39,4)		115 (38,2)	1,12 [0,802; 1,553]; 0,514/ 1,05 [0,752; 1,465]; 0,775	1,07 [0,875; 1,305]; 0,514/ 1,03 [0,840; 1,263]; 0,775	0,026 [-0,053; 0,105]; 0,570/ 0,012 [-0,068; 0,091]; 0,841
schwere Probleme		14 (4,8)/11 (3,9)		9 (3,0)	1,65 [0,653; 4,397]; 0,290/ 1,32 [0,487; 3,654]; 0,651	1,62 [0,712; 3,685]; 0,290/ 1,30 [0,549; 3,101]; 0,651	0,019 [-0,062; 0,099]; 0,342/ 0,009 [-0,072; 0,090]; 0,707
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,21 [0,056; Inf]; 0,484	n.b./ 7,90 [0,157; 399,170]; 0,484#	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,974
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme		214 (74,0)/200 (70,9)		214 (71,1)	1,16 [0,807; 1,667]; 0,422/ 0,99 [0,693; 1,418]; 0,963	1,04 [0,943; 1,150]; 0,422/ 1,00 [0,899; 1,107]; 0,963	0,030 [-0,042; 0,101]; 0,477/ -0,002 [-0,075; 0,072]; 1,000
einige Probleme		72 (24,9)/74 (26,2)		79 (26,2)	0,93 [0,644; 1,350]; 0,711/ 1,00 [0,691; 1,446]; 0,999	0,95 [0,721; 1,250]; 0,711/ 1,00 [0,761; 1,313]; 0,999	-0,013 [-0,084; 0,057]; 0,782/ 0,000 [-0,072; 0,071]; 1,000
schwere Probleme		3 (1,0)/7 (2,5)		8 (2,7)	0,38 [0,065; 1,623]; 0,223/ 0,93 [0,284; 2,986]; 1,000	0,39 [0,105; 1,458]; 0,223/ 0,93 [0,343; 2,542]; 1,000	-0,016 [-0,097; 0,065]; 0,250/ -0,002 [-0,083; 0,079]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,21 [0,056; Inf]; 0,484	n.b./ 7,90 [0,157; 399,170]; 0,484 [#]	n.b./ 0,004 [-0,078; 0,085]; 0,974
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n.b./n.b.	n.b./n.b.	n.b./n.b.
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299			Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300			
Ausgangswert							
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		244 (81,6)		247 (82,3)	-	-	-
einige Probleme		55 (18,4)		52 (17,3)	-	-	-
schwere Probleme		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)		1 (0,3)	-	-	-
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme		290 (97,0)		293 (97,7)	-	-	-
einige Probleme		9 (3,0)		6 (2,0)	-	-	-
schwere Probleme		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)		1 (0,3)	-	-	-

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme		265 (88,6)		271 (90,3)	-	-	-
einige Probleme		33 (11,0)		28 (9,3)	-	-	-
schwere Probleme		1 (0,3)		0 (0,0)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)		1 (0,3)	-	-	-
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme		190 (63,5)		198 (66,0)	-	-	-
einige Probleme		100 (33,4)		96 (32,0)	-	-	-
schwere Probleme		9 (3,0)		5 (1,7)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)		1 (0,3)	-	-	-
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme		246 (82,3)		249 (83,0)	-	-	-
einige Probleme		50 (16,7)		49 (16,3)	-	-	-
schwere Probleme		3 (1,0)		1 (0,3)	-	-	-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
fehlende Antwort		0 (0,0)		1 (0,3)	-	-	-

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
26 Wochen	275		273				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme	235	(85,5)	227	(83,2)	1,19 [0,751; 1,888]; 0,458	1,03 [0,956; 1,105]; 0,458	0,023 [-0,038; 0,084]; 0,533
einige Probleme	40	(14,5)	46	(16,8)	0,84 [0,530; 1,332]; 0,458	0,86 [0,585; 1,274]; 0,458	-0,023 [-0,084; 0,038]; 0,533
schwere Probleme	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
nicht auswertbare Antwort	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
fehlende Antwort	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme	259	(94,2)	263	(96,3)	0,62 [0,274; 1,382]; 0,235	0,98 [0,942; 1,015]; 0,235	-0,022 [-0,057; 0,014]; 0,324
einige Probleme	15	(5,5)	10	(3,7)	1,52 [0,624; 3,848]; 0,413	1,49 [0,681; 3,256]; 0,413	0,018 [-0,067; 0,102]; 0,424
schwere Probleme	1	(0,4)	0	(0,0)	2,99 [0,052; Inf]; 1,000	7,34 [0,146; 369,696]; 1,000 [#]	0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000
nicht auswertbare Antwort	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
fehlende Antwort	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme	244	(88,7)	238	(87,2)	1,16 [0,691; 1,938]; 0,578	1,02 [0,957; 1,083]; 0,578	0,015 [-0,039; 0,070]; 0,671
einige Probleme	28	(10,2)	33	(12,1)	0,82 [0,483; 1,406]; 0,478	0,84 [0,524; 1,354]; 0,478	-0,019 [-0,072; 0,034]; 0,566
schwere Probleme	3	(1,0)	2	(0,7)	1,49 [0,170; 18,011]; 1,000	1,49 [0,256; 8,629]; 1,000 [#]	0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000
nicht auswertbare Antwort	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
fehlende Antwort	0	(0,0)	0	(0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Schmerzen/körperliche Beschwerden						
keine Probleme	186 (67,6)	180 (65,9)		1,08 [0,757; 1,541]; 0,672	1,03 [0,912; 1,154]; 0,672	0,017 [-0,062; 0,096]; 0,740
einige Probleme	83 (30,2)	87 (31,9)		0,92 [0,643; 1,327]; 0,670	0,95 [0,738; 1,216]; 0,670	-0,017 [-0,094; 0,061]; 0,738
schwere Probleme	6 (2,2)	6 (2,2)		0,99 [0,262; 3,764]; 1,000	0,99 [0,324; 3,040]; 1,000	0,000 [-0,085; 0,084]; 1,000
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b.	n.b.	n.b.
fehlende Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b.	n.b.	n.b.
Angst/Niedergeschlagenheit						
keine Probleme	222 (80,7)	226 (82,8)		0,87 [0,564; 1,345]; 0,533	0,98 [0,901; 1,055]; 0,533	-0,021 [-0,085; 0,044]; 0,608
einige Probleme	50 (18,2)	43 (15,8)		1,19 [0,760; 1,859]; 0,448	1,15 [0,796; 1,674]; 0,448	0,024 [-0,039; 0,087]; 0,519
schwere Probleme	3 (1,1)	4 (1,5)		0,74 [0,108; 4,432]; 0,724	0,74 [0,168; 3,296]; 0,724	-0,004 [-0,089; 0,081]; 0,992
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b.	n.b.	n.b.
fehlende Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)		n.b.	n.b.	n.b.
*LOCF-Analysen ° + Metformin #. Peto OR ARD: absolute Risikoreduktion; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.86./14.87., <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.1.5.1.1-1.5.1.5; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.115.; <i>post-hoc</i> Analysen (28), Tabelle DE.1.5.1.1.a1, Tabelle DE 1.5.1.1.a2, Tabelle DE 1.5.1.1.b1, Tabelle DE 1.5.1.1.b2, Tabelle DE 1.5.1.1.c1, Tabelle DE 1.5.1.1.c2, Tabelle DE 1.5.1.1.d1, Tabelle DE 1.5.1.1.d2, Tabelle DE 1.5.1.1 e1, Tabelle DE 1.5.1.1.e2						

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n; Endwert MW (SD)	n; Veränderung MW (SE)	n, Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315		
EQ-5D UK population-based Index Score					
Ausgangswert	281; 0,82 (0,22)/285; 0,80 (0,22)	-	300; 0,84 (0,22)	-	-
26 Wochen	268; 0,83 (0,22)/258; 0,82 (0,22)	0,01 (0,01)/0,01 (0,01)	283; 0,86 (0,19)	0,02 (0,01)	-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,445/ -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,477
52 Wochen	273; 0,83 (0,22)/265; 0,82 (0,23)	0,01 (0,01)/0,00 (0,01)	288; 0,84 (0,21)	0,00 (0,01)	0,00 [-0,03; 0,04]; 0,805/ 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,979
104 Wochen	273; 0,83 (0,22)/266; 0,83 (0,22)	0,01 (0,01)/0,02 (0,01)	289; 0,58 (0,20)	0,02 (0,01)	0,00 [-0,03; 0,03]; 0,809/ 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,927
EQ-5D US population-based Index Score					
Ausgangswert	281; 0,86 (0,16)/285; 0,85 (0,16)	-	300; 0,87 (0,15)	-	-
26 Wochen	268; 0,87 (0,16)/258; 0,86 (0,16)	0,01 (0,01)/0,01 (0,01)	283; 0,89 (0,14)	0,01 (0,01)	-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,474/ -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,513
52 Wochen	273; 0,87 (0,16)/265; 0,86 (0,16)	0,00 (0,01)/0,00 (0,01)	288; 0,88 (0,15)	0,00 (0,01)	0,00 [-0,02; 0,02]; 0,933/ 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,961
104 Wochen	273; 0,87 (0,16)/266; 0,87 (0,15)	0,01 (0,01)/0,01 (0,01)	289; 0,88 (0,14)	0,01 (0,01)	0,00 [-0,02; 0,02]; 0,797/ 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,876

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

	n; Endwert MW (SD)	n; Veränderung MW (SE)	n, Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
H9X-MC-GBDE AWARD-6*	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300		
EQ-5D UK population-based Index Score					
Ausgangswert	289; 0,87 (0,19)	-	288; 0,87 (0,19)	-	-
26 Wochen	289; 0,88 (0,19)	0,024 (0,011)	289; 0,88 (0,19)	0,009 (0,011)	0,015 [-0,01; 0,04]; 0,286
[°] + Metformin LOCF-Analysen oder *MMRM-Analysen EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.86./14.87., <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.zho_eq5d_sum_and_ancova; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.116.					

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n; Endwert MW (SD)	n; Veränderung MW (SE)	n, Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315		
EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score					
Ausgangswert	284; 75,35 (16,001)/285; 75,57 (15,798)	-	301; 76,85 (15,363)	-	-
26 Wochen	271; 75,78 (14,80)/261; 78,31 (14,19)	0,15 (0,79)/2,47 (0,79)	288; 79,09 (14,16)	2,63 (0,76)	-2,49 [-4,46; -0,51]; 0,014/ -0,17 [-2,16; 1,82]; 0,867
52 Wochen	276;77,38 (14,18)/267;78,18 (13,55)	1,52 (0,82)/2,09 (0,81)	291; 77,84 (14,97)	1,22 (0,79)	0,31 [-1,73; 2,35]; 0,768/ 0,88 [-1,18; 2,94]; 0,403
104 Wochen	276; 77,38 (14,00)/268; 78,22 (13,93)	1,73 (0,81)/2,28 (0,80)	291; 78,55 (14,65)	2,18 (0,78)	-0,44 [-2,46; 1,57]; 0,665/ 0,10 [-1,93; 2,14]; 0,921
H9X-MC-GBDE AWARD-6*	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299		Liraglutid (1,8 mg)°, N = 300		
EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score					
Ausgangswert	288; 79,17 (14,89)	-	286; 80,07 (14,37)	-	-
26 Wochen	288; 82,23 (15,02)	2,820 (0,828)	286; 81,69 (15,30)	1,758 (0,830)	1,062 [-0,98; 3,10]; 0,307
° + Metformin					
LOCF-Analysen oder *MMRM-Analysen					
EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.86./14.87., <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.zho_eq5d_sum_and_ancova; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.116.					

EQ-5D:

Jede der fünf Dimensionen des EQ-5D ist in drei Einheiten unterteilt, dabei wird evaluiert, ob „kein Problem“, „einige Probleme“, bzw. „schwere Probleme“ vorliegen. Die Bewertung dieser Problemkategorie erfolgt mit eins, zwei oder drei Punkten. Ein Punkt wird für "kein Problem", zwei Punkte für "einige Probleme" und drei für "schwere Probleme" vergeben. Die Antworten zu den fünf Dimensionen werden in einen Indexwert (UK/US-Population basierter Index) umgewandelt. Dabei bedeutet ein hoher Wert ein positives Ergebnis (Abschnitt 4.2.5.2).

AWARD-5

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich anhand der Einzelfragen des EQ-5D in der Studie AWARD-5 in Bezug auf die Dimensionen "Beweglichkeit/Mobilität", "Fähigkeit für sich selbst zu sorgen", "Allgemeine Tätigkeiten" "Schmerzen/körperliche Beschwerden" und "Angst/Niedergeschlagenheit" weder zum Zeitpunkt 52 Wochen noch zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-50).

Auch die Betrachtung des *EQ-5D UK population-based Index Score*, der europaweit allgemein im Zusammenhang mit T2DM akzeptiert und etabliert und auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, zeigte zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-51). Auch bei der Betrachtung des *EQ-5D US population-based Index Score* konnten weder zum Zeitpunkt 52 Wochen noch zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-51).

Durch die zusätzlich eingesetzte visuelle Analogskala EQ-5D-VAS bewerteten die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Betrachtung des *EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score* zeigte ebenfalls weder zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-52).

Da es sich beim EQ-5D (Einzelfragen, Index und VAS) um ein krankheitsübergreifendes Messinstrument handelt, erscheint die Sensitivität nicht ausreichend, um den Einfluss der Effekte krankheitsspezifischer Symptome auf die Lebensqualität zu erfassen und zu messen.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 zeigten sich anhand der Einzelfragen des EQ-5D in den Dimensionen "Beweglichkeit/Mobilität", "Fähigkeit für sich selbst zu sorgen", "Allgemeine Tätigkeiten" "Schmerzen/körperliche Beschwerden" und "Angst/Niedergeschlagenheit" zum Zeitpunkt 26 Wochen keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg (Tabelle 4-50).

Auch die Umwandlung in den UK-Population basierten Indexwert zeigte konsistent dazu zum Zeitpunkt 26 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-51).

Die Betrachtung des *EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score* zeigte ebenfalls zum Zeitpunkt 26 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg (Tabelle 4-52).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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 APPADL (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*), IW-SP (*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 4-53: Operationalisierung von „APPADL (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*), IW-SP (*Impact of Weight on Self-Perception*)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen (MMRM) 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 körperlicher Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor. • IW-SP Der IW-SP 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 bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor.
APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i> (früher: IW-ADL: <i>Impact of Weight on Daily Living</i>); IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> 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 4-54: APPADL (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*), IW-SP (*Impact of Weight on Self-Perception*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE AWARD-6						
IW-ADL	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
IW-SP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i> (früher: IW-ADL: <i>Impact of Weight on Daily Living</i>); IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; Quelle: AWARD-6 Studienprotokoll (88), Studienbericht (70), Registerbericht (80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-6 fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte in offenen Studien ist anzunehmen.

Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „APPADL (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire), IW-SP (Impact of Weight on Self-Perception)“ 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 4-55: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*)/IW-SP (*Impact of Weight on Self Perception*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n; Endwert MW (SD)	n; Veränderung MW (SE)	n, Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299		Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300		
APPADL					
Ausgangswert	298; 3,94 (0,94)	-	299; 3,91 (0,90)	-	-
26 Wochen	273; 4,05 (0,92)	0,11 (0,04)	272; 3,98 (0,84)	0,03 (0,04)	0,08 [-0,03; 0,18]; 0,1556
IW-SP					
Ausgangswert	298; 3,73 (1,14)	-	299; 3,68 (1,13)	-	-
26 Wochen	274; 3,96 (1,08)	0,28 (0,05)	272; 3,95 (1,06)	0,29 (0,05)	-0,01 [-0,13; 0,12]; 0,9374
°+ Metformin					
MMRM-Analysen					
APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i> (früher: IW-ADL: <i>Impact of Weight on Daily Living</i>); IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					
Quelle: Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.110.					

APPADL:

Der *APPADL* Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der körperlichen Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens. 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 bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor (Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich des *APPADL* Gesamtwertes konnte in der Studie AWARD-6 für Dulaglutid nach 26 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg festgestellt werden (1,5 mg Dulaglutid vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [-0,03; 0,18]; 0,1556).

IW-SP:

Der *IW-SP* Fragebogen enthält drei Fragen zur Erfassung, wie häufig das Gewicht 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 bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor (Abschnitt 4.2.5.2).

Auch bezüglich des *IW-SP* konnten in der Studie AWARD-6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden (1,5 mg Dulaglutid vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,01 [-0,13; 0,12]; 0,9374).

Patientenpräferenz

Es wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung in einer Population von Patienten mit Typ 2 Diabetes durchgeführt, um zusätzliche Aspekte der Akzeptanz und der Lebensqualität im Rahmen der Erkrankung und ihrer Therapieoptionen im Allgemeinen zu erfassen.

Anhand einer indirekten Befragung und der anschließenden Auswertung mittels *Conjoint Analyse* wird dabei der deutsche Versorgungskontext abgebildet.

Im Rahmen dieser vom IQWiG grundsätzlich akzeptierten Methode der Patientenpräferenz-Untersuchung, die in Modul 3 beschrieben ist, ergaben sich verschiedene Attribute, die für die befragten Patienten vorrangige Bedeutung haben. Die Patienten maßen zum einen der Häufigkeit und den vorgegebenen Zeitpunkten notwendiger Injektionen (33,1 %), dem Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl (16,7 %), sowie der Häufigkeit von Unterzuckerungen bzw. der Abwesenheit von Hypoglykämien (15,0 %) die größte Bedeutung bei. 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 den Ergebnissen des APPADL und des IW-SP in der AWARD-6 Studie. Die Patientenpräferenz-Untersuchung bestätigt zudem die Annahme, dass der Einfluss der antidiabetischen 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 Alternative gewählt haben, bei der eine aus ihrer Sicht flexible und möglichst normale Teilnahme am täglichen Leben geboten wurde.

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie Aspekte einer antidiabetischen und insbesondere injektiblen Therapie identifiziert werden, die für den Patienten von besonderer Wichtigkeit sind.

Diese Ergebnisse korrespondieren im Wesentlichen mit den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Einfluss des Gewichts auf physische Fähigkeiten im Alltag und die Selbstwahrnehmung sowie die Angst vor Hypoglykämien im Rahmen der AWARD-5 und Award-6 Studien und unterstreichen damit auch die Relevanz dieser Parameter für den Patienten (48).

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>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterscheiden.

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 4–56: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF, AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 104 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: • ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA <i>Guidelines</i> (18)) • < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (EMA <i>Guidelines</i> (49)) <u>Definitionen:</u> <u>Gesamtrate der Hypoglykämien:</u> Die Gesamtrate der Hypoglykämien errechnet sich aus der Summe aller bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, vermutlich symptomatischen Hypoglykämien und unbestimmten Hypoglykämien (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)). <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit Anzeichen/Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)). <u>Asymptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne typische Anzeichen/Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). <u>Mit „vermutlich“ (<i>probable</i>) eingestufte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne gemessene Blutglukosewerte, das aber wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde. <u>Nächtliche Hypoglykämien:</u> Jedliches Hypoglykämieereignis, das nachts stattfand. <u>Nicht-nächtliche Hypoglykämien:</u> Jedliches Hypoglykämieereignis, das tagsüber stattfand. <u>Unbestimmte Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne Angaben zu typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). <u>Relative Hypoglykämien:</u> Ereignis, währenddessen der Patient eines der typischen Symptome berichtete, dieses als Anzeichen einer Hypoglykämie wertete, aber mit Blutglukosewerten > 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder > 54 mg/dL (3 mmol/L). Diese Hypoglykämien sind nicht in die Gesamtrate der Hypoglykämien eingegangen (ausgenommen bei schwerer Symptomatik). <u>Schwere Hypoglykämien:</u> Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon, oder von Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Regeneration nach Normalisierung der Blutglukosespiegel als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde. <u>Schwere Hypoglykämien waren in die folgenden Subkategorien unterteilt:</u> schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)

Studie	Operationalisierung
	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 Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 104 Wochen Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE) Dabei wurden folgende UE als SUE eingestuft: • Todesfälle • stationäre Krankenhausaufenthalte • jegliche lebensbedrohliche Situation • anhaltende oder schwerwiegende Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit • Geburtsfehler/-schaden • jedes UE, dass durch den untersuchenden Arzt als schwerwiegend eingestuft wird Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod' und Anhand der Anzahl der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse Unter unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus/Verabreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind. Darunter fielen: • den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse • das Pankreas betreffende Ereignisse • die Schilddrüse betreffende Ereignisse <u>Gastrointestinaltrakt-betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Wurden im Rahmen der UE erhoben. Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem gastrointestinalen Ereignis. <u>Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Eine Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren: • abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen) • Analytwerte $\geq 3 \times$ ULN oder • Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und wurde als SUE erfasst. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (63, 64) erhoben. Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (<i>Clinical Event Classification</i> (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. <u>Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst, nach einem vorgegebenen Algorithmus evaluiert und adjudiziert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50 %, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 pg/mL waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL. Patienten mit einem Calcitoninwert > 100 pg/mL mussten die Studie beenden. Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende berichtete UE wie zum Beispiel endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht-spezifizierte, einschließlich

Studie	Operationalisierung
	Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle verfügbaren Informationen aus Schilddrüsen-Biopsien gesammelt.
H9X-MC-GBDE, AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 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: • ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (18) • < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (49) <u>Definitionen:</u> <u>Gesamtrate der Hypoglykämien:</u> Die Gesamtrate der Hypoglykämien errechnet sich aus der Summe aller bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, vermutlich symptomatischen Hypoglykämien und unbestimmten Hypoglykämien (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)). <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)). <u>Asymptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). <u>Mit „vermutlich“ (<i>probable</i>) eingestufte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne gemessene Blutglukosewerte, das aber wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde. <u>Nächtliche Hypoglykämien:</u> Jegliches Hypoglykämieereignis, das nachts stattfand. <u>Nicht-nächtliche Hypoglykämien:</u> Jegliches Hypoglykämieereignis, das tagsüber stattfand. <u>Unbestimmte Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne Angaben zu typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). <u>Relative Hypoglykämien:</u> Ereignis, währenddessen der Patient eines der typischen Symptome berichtete, dieses als Anzeichen einer Hypoglykämie wertete, aber mit Blutglukosewerten > 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder > 54 mg/dL (3 mmol/L). Diese Hypoglykämien sind nicht in die Gesamtrate der Hypoglykämien eingegangen (ausgenommen bei schwerer Symptomatik). <u>Schwere Hypoglykämien:</u> Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon, oder Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Regeneration nach Normalisierung der Blutglukose als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde. <u>Schwere Hypoglykämien waren in die folgenden Subkategorien unterteilt:</u>

Studie	Operationalisierung
	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 Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE) Dabei wurden folgende UE als SUE eingestuft: • Todesfälle • stationäre Krankenhausaufenthalte • jegliche lebensbedrohliche Situation • anhaltende oder schwerwiegende Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit • Geburtsfehler/-schaden • jedes UE, dass durch den untersuchenden Arzt als schwerwiegend eingestuft wird Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod* und Anhand der Anzahl der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse Unter unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus/Verabreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind. Darunter fielen: • den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse • das Pankreas betreffende Ereignisse • die Schilddrüse betreffende Ereignisse <u>Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Wurden im Rahmen der UE erhoben. Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem gastrointestinalen Ereignis. <u>Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Eine Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren: • abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen) • Analytwerte $\geq 3 \times$ ULN oder • Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und wurde als SUE mit erfasst. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (63, 64) erhoben. Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (<i>Clinical Event Classification</i> (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. <u>Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst, nach einem vorgegebenen Algorithmus evaluiert und adjudiziert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50 %, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 pg/mL waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL. Lagen solche Befunde vor, musste die Messung innerhalb eines Monats wiederholt werden. Bei gleichbleibendem Ergebnis (< 10 % Veränderung) konnte der Patient die Studie fortsetzen, bei einer Zunahme des Wertes um ≥ 10 % musste der Patient die Behandlung absetzen und es folgten weitere endokrinologische

Studie	Operationalisierung
	Untersuchungen. Patienten mit einem Anstieg des Calcitoninspiegels um $\geq 50\%$ und Werten ≥ 35 pg/mL mussten die Therapie ebenso abbrechen und sich zusätzlichen Untersuchungen der Schilddrüse unterziehen. Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende berichtete UE wie zum Beispiel endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht-spezifizierte, einschließlich Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle Informationen aus Schilddrüsen-Biopsien gesammelt soweit verfügbar.
* In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrüchern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrüchern wegen UE/Tod führen. CEC: Clinical Event Classification; CT: Computertomographie; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); MRT: Magnetresonanztomographie; SMQs: <i>Standardized MedDRA queries</i>; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>;	

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 4–57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
H9X-MC-GBDE AWARD-6	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AWARD-5 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Zusätzlich zum doppelt verblindeten Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde, wo möglich, über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert. Bei der Erhebung von Blutglukosewerten handelt es sich um eine objektive laborchemische Messung.
- Darüber hinaus wurden die Patienten außer zu Diät und Lebensstil auch hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet.
- Im Kontext der Erfassung von Aspekten der Sicherheit und Nebenwirkungen wurden nach GCP/ICH alle berichteten Ereignisse unabhängig von möglichen Zusammenhängen im Sinne der unerwünschten Ereignisse unter Verwendung des MedDRA (Version 15.0) Kodierungssystem gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* systematisch erfasst. Im Rahmen des patientenrelevanten Endpunkts Sicherheit/Nebenwirkungen wurden alle entsprechenden Diabetes-relevanten Ereignisse für alle Studienarme unter Verwendung der o.g. MedDRA Terminologie gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben).

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde, wo möglich, über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert. Bei der Erhebung von Blutglukosewerten handelt es sich um eine objektive laborchemische Messung.
- Darüber hinaus wurden die Patienten neben Diät, Lebensstil, insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet.
- Im Kontext der Erfassung von Aspekten der Sicherheit und Nebenwirkungen wurden nach GCP/ICH alle berichteten Ereignisse unabhängig von möglichen Zusammenhängen im Sinne der unerwünschten Ereignisse unter Verwendung des MedDRA (Version 15.0) Kodierungssystem gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* systematisch erfasst. Im Rahmen des patientenrelevanten Endpunkts "Sicherheit/Nebenwirkungen" wurden alle entsprechenden Diabetes-relevanten Ereignisse für alle Studienarme unter Verwendung der o. g. MedDRA Terminologie gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben).

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.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) 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 bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) ^o , N = 302/304		Sitagliptin ^o , N = 315				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
52 Wochen							
Gesamt	3 (1,0)/9 (3,0)		8 (2,5)		0,39 [0,065; 1,626]; 0,224/ 1,17 [0,395; 3,537]; 0,809	0,41 [0,126; 1,364]; 0,224 [#] / 1,17 [0,456; 2,982]; 0,809	-0,015 [-0,094; 0,063]; 0,252/ 0,004 [-0,075; 0,083]; 0,941
bestätigte symptomatische	2 (0,7)/3 (1,0)		5 (1,6)		0,41 [0,039; 2,552] ; 0,451/ 0,62 [0,095; 3,210]; 0,725	0,44 [0,099; 1,946]; 0,451 [#] / 0,63 [0,155; 2,520]; 0,725 [#]	-0,009 [-0,088; 0,070]; 0,481/ -0,006 [-0,085; 0,073]; 0,760
asymptomatische	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
nächtliche	1 (0,3/0 (0,0)		2 (0,6)		0,52 [0,009; 10,046]; 1,000/ 0,21 [0,000; 3,595]; 0,499	0,53 [0,055; 5,158]; 1,000 [#] / 0,14 [0,009; 2,239]; 0,499 [#]	-0,003 [-0,082; 0,076]; 1,000/ -0,006 [-0,085; 0,073]; 0,494
nicht-nächtliche	3 (1,0)/9 (3,0)		6 (1,9)		0,52 [0,083; 2,448]; 0,505/ 1,57 [0,492; 5,430]; 0,442	0,53 [0,142; 1,979]; 0,505 [#] / 1,55 [0,560; 4,314]; 0,442	-0,009 [-0,088; 0,070]; 0,543/ 0,011 [-0,068; 0,089]; 0,553
schwere	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
104 Wochen							
Gesamt	7 (2,3)/11 (3,6)		12 (3,8)		0,60 [0,197; 1,679]; 0,354/ 0,95 [0,373; 2,388]; 1,000	0,61 [0,243; 1,525]; 0,354/ 0,95 [0,426; 2,120]; 1,000	-0,015 [-0,094; 0,064]; 0,401/ -0,002 [-0,081; 0,077]; 1,000
bestätigte symptomatische	5 (1,7)/5 (1,6)		6 (1,9)		0,87 [0,207; 3,451]; 1,000/ 0,86 [0,206; 3,428]; 1,000	0,87 [0,268; 2,818]; 1,000/ 0,86 [0,266; 2,800]; 1,000	-0,002 [-0,082; 0,076]; 1,000/ -0,003 [-0,082; 0,076]; 1,000
asymptomatische	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
nächtliche	3 (1,0)/1 (0,3)		5 (1,6)		0,62 [0,096; 3,232]; 0,725/ 0,20 [0,004; 1,848]; 0,217	0,63 [0,156; 2,537]; 0,725 [#] / 0,27 [0,054; 1,348]; 0,217 [#]	-0,006 [-0,085; 0,073]; 0,767/ -0,013 [-0,091; 0,066]; 0,235
nicht-nächtliche	5 (1,7)/11 (3,6)		8 (2,5)		0,65 [0,164; 2,271]; 0,578/ 1,44 [0,519; 4,186]; 0,490	0,65 [0,216; 1,971]; 0,578/ 1,42 [0,581; 3,494]; 0,490	-0,009 [-0,088; 0,070]; 0,628/ 0,011 [-0,068; 0,090]; 0,586
schwere	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299		Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300				
26 Wochen							
Gesamt	3 (1,0)		9 (3,0)		0,33 [0,057; 1,332]; 0,142	0,33 [0,091; 1,223]; 0,142	-0,020 [-0,100; 0,060]; 0,146
bestätigte symptomatische	0 (0,0)		5 (1,7)		0,09 [0,000; 0,817]; 0,061	0,13 [0,023; 0,778]; 0,061 [#]	-0,017 [-0,097; 0,063]; 0,073
asymptomatische	0 (0,0)		1 (0,3)		0,33 [0,000; 19,064]; 1,000	0,14 [0,003; 6,843]; 1,000 [#]	-0,003 [-0,083; 0,077]; 1,000
nächtliche	0 (0,0)		3 (1,0)		0,14 [0,000; 1,716]; 0,249	0,13 [0,014; 1,302]; 0,249 [#]	-0,010 [-0,090; 0,070]; 0,248
nicht-nächtliche	3 (1,0)		8 (2,67)		0,37 [0,063; 1,563]; 0,222	0,38 [0,101; 1,405]; 0,222	-0,017 [-0,097; 0,063]; 0,226
schwere	0 (0,0)		0 (0,0)		n. b.	n. b.	n. b.
° + Metformin							
LOCF-Analysen; ohne Post-Rescue-Werte							
#Peto OR							
ARD: absolute Risikodifferenz; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite							
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.240.-14.242.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.1.2.2.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.172.; <i>post-hoc</i> Analysen (28), Tabelle DE 1.2.2.a1, Tabelle DE 1.2.2.a2							

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) 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 bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304		Sitagliptin [°] , N = 315				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
52 Wochen							
Gesamt	16 (5,3)/31 (10,2)	315	15 (4,8)	1,12 [0,507; 2,479]; 0,854/ 2,27 [1,159; 4,625]; 0,013	1,11 [0,560; 2,210]; 0,854/ 2,14 [1,180; 3,886]; 0,013	0,005 [-0,074; 0,084]; 0,904/ 0,054 [-0,025; 0,133]; 0,015	
bestätigte symptomatische	12 (4,0)/26 (8,6)		12 (3,8)	1,04 [0,422; 2,588]; 1,000/ 2,36 [1,123; 5,235]; 0,018	1,04 [0,476; 2,285]; 1,000/ 2,25 [1,154; 4,368]; 0,018	0,002 [-0,077; 0,081]; 1,000/ 0,047 [-0,032; 0,126]; 0,022	
asymptomatische	5 (1,7)/8 (2,6)	315	0 (0,0)	11,67 [1,281; Inf]; 0,028/ 18,09 [2,318; Inf]; 0,003	7,82 [1,346; 45,402]; 0,028 [#] / 7,84 [1,945; 31,612]; 0,003 [#]	0,017 [-0,063; 0,095]; 0,065/ 0,026 [-0,053; 0,105]; 0,011	
nächtliche	6 (2,0)/11 (3,6)		5 (1,6)	1,26 [0,316; 5,263]; 0,768/ 2,33 [0,734; 8,640]; 0,132	1,25 [0,386; 4,058]; 0,768/ 2,28 [0,801; 6,484]; 0,132	0,004 [-0,075; 0,083]; 0,944/ 0,020 [-0,059; 0,099]; 0,181	
nicht-nächtliche	13 (4,3)/26 (8,6)		14 (4,4)	0,97 [0,411; 2,261]; 1,000/ 2,01 [0,988; 4,251]; 0,049	0,97 [0,463; 2,026]; 1,000/ 1,92 [1,025; 3,614]; 0,049	-0,001 [-0,080; 0,078]; 1,000/ 0,041 [-0,038; 0,120]; 0,056	
schwere	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.	
104 Wochen							
Gesamt	26 (8,6)/39 (12,8)	315	27 (8,6)	1,00 [0,572; 1,765]; 0,987/ 1,57 [0,935; 2,636]; 0,086	1,00 [0,600; 1,681]; 0,987/ 1,50 [0,940; 2,382]; 0,086	0,000 [-0,044; 0,045]; 1,000/ 0,043 [-0,006; 0,091]; 0,113	
bestätigte symptomatische	19 (6,3)/33 (10,9)		18 (5,7)	1,11 [0,570; 2,154]; 0,763/ 2,01 [1,106; 3,652]; 0,020	1,10 [0,589; 2,057]; 0,763/ 1,90 [1,094; 3,300]; 0,020	0,006 [-0,032; 0,043]; 0,895/ 0,051 [0,008; 0,095]; 0,029	
asymptomatische	9 (3,0)/9 (3,0)		3 (1,0)	3,19 [0,786; 18,489]; 0,083/ 3,17 [0,781; 18,363]; 0,084	2,89 [0,923; 9,058]; 0,083 [#] / 2,87 [0,916; 8,995]; 0,084 [#]	0,020 [-0,059; 0,099]; 0,126/ 0,020 [-0,059; 0,099]; 0,129	
nächtliche	13 (4,3)/14 (4,6)		10 (3,2)	1,37 [0,546; 3,553]; 0,527/ 1,47 [0,597; 3,766]; 0,409	1,36 [0,604; 3,045]; 0,527/ 1,45 [0,654; 3,216]; 0,409	0,011 [-0,068; 0,090]; 0,597/ 0,014 [-0,065; 0,093]; 0,476	
nicht-nächtliche	18 (6,0)/32 (10,5)		23 (7,3)	0,80 [0,425; 1,523]; 0,504/ 1,49 [0,853; 2,617]; 0,159	0,82[0,450; 1,482]; 0,504/ 1,44 [0,864; 2,406]; 0,159	-0,013 [-0,053; 0,026]; 0,612/ 0,032 [-0,013; 0,077]; 0,205	

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
schwere	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299		Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300				
26 Wochen							
Gesamt	299	26 (8,7)	300	17 (5,7)	1,59 [0,841;2,987];0,151	1,53 [0,851;2,768];0,151	0,030 [-0,011;0,072];0,201
bestätigte symptomatische		8 (2,7)		8 (2,7)	1,00 [0,323;3,113];1,000	1,00 [0,382;2,638];1,000	0,000 [-0,080;0,080];1,000
asymptomatische		20 (6,7)		10 (3,3)	2,08 [0,909;5,060];0,064	2,01 [0,956;4,214];0,064	0,034 [-0,047;0,113];0,090
nächtliche		4 (1,3)		6 (2,0)	0,66 [0,137;2,836];0,752	0,67 [0,191;2,346];0,752	-0,007 [-0,087;0,073];0,754
nicht-nächtliche		25 (8,4)		16 (5,3)	1,62 [0,846;3,099];0,142	1,57 [0,855;2,876];0,142	0,030 [-0,010;0,071];0,192
schwere		0 (0,0)		0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
° + Metformin							
LOCF-Analysen; ohne Post-Rescue-Werte							
#Peto OR							
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite							
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.12.55./14.238.-14.239.; post-hoc Analysen (27), Tabelle DE.1.2.1.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.171.; post-hoc Analysen (28),Tabelle DE.1.2.1.a1, Tabelle DE 1.2.1.a2							

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ 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 bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg), N = 302/304		Sitagliptin, N = 315				
Todesfälle							
104 Wochen	302/304	0 (0,0)/1 (0,33)	315	2 (0,63)	0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/ 0,52 [0,009; 9,979]; 1,000	0,14 [0,009; 2,254]; 0,499 [#] / 0,53 [0,055; 5,123]; 1,000 [#]	-0,006 [-0,085; 0,073]; 0,497/ -0,003 [-0,082; 0,076]; 1,000
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE							
52 Wochen	16 (5,30)/26 (8,55)		17 (5,40)		0,98 [0,486; 1,978]; 0,957/ 1,64 [0,871; 3,087]; 0,123	0,98 [0,505; 1,907]; 0,957/ 1,58 [0,878; 2,861]; 0,123	-0,001 [-0,036; 0,035]; 1,000/ 0,032 [-0,009; 0,072]; 0,166
104 Wochen	23 (7,62)/36 (11,84)		32 (10,16)		0,73 [0,416; 1,277]; 0,268/ 1,19 [0,717; 1,968], 0,503	0,75 [0,449; 1,251]; 0,268/ 1,17 [0,744; 1,827]; 0,503	-0,025 [-0,070; 0,019]; 0,334/ 0,017 [-0,032; 0,066]; 0,589
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE							
52 Wochen	231 (76,49)/233 (76,64)		219 (69,52)		1,43 [0,997; 2,040]; 0,052/ 1,44 [1,006; 2,058]; 0,046	1,10 [0,999; 1,211]; 0,052/ 1,10 [1,002; 1,213]; 0,046	0,070 [0,000; 0,139]; 0,063/ 0,071 [0,002; 0,141]; 0,057
104 Wochen	255 (84,4)/259 (85,2)		242 (76,8)		1,64 [1,090; 2,458]; 0,017/ 1,74 [1,151; 2,618]; 0,008	1,10 [1,017; 1,188]; 0,017/ 1,11 [1,027; 1,197]; 0,008	0,076 [0,014; 0,138]; 0,022/ 0,084 [0,022;0,145]; 0,011
Abbrüche wegen UEs/Tod*							
104 Wochen							
Studienabbrüche	64 (21,19)/64 (21,05)		67 (21,27)		1,00 [0,677; 1,464]; 0,981/ 0,99 [0,671; 1,452]; 0,947	1,00 [0,735; 1,350]; 0,981/ 0,99 [0,730; 1,342]; 0,947	-0,001 [-0,065; 0,064]; 1,000/ -0,002 [-0,067; 0,062]; 1,000

N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI)						
52 Wochen						
PT: Übelkeit	42 (13,91)/53 (17,43)	16 (5,08)		3,02 [1,658; 5,497]; < 0,001/ 3,95 [2,201; 7,074]; < 0,001	2,74 [1,574; 4,763]; < 0,001/ 3,43 [2,007; 5,869]; < 0,001	0,088 [0,042; 0,134]; < 0,001/ 0,124 [0,074; 0,173]; 0,001
PT: Diarrhoe	30 (9,93)/44 (14,47)	9 (2,86)		3,75 [1,695; 9,127]; < 0,001/ 5,75 [2,700; 16,632]; < 0,001	3,48 [1,679; 7,200]; < 0,001/ 5,07 [2,517; 10,196]; < 0,001	0,071 [-0,008; 0,149]; < 0,001/ 0,116 [0,037; 0,194]; < 0,001
PT: Erbrechen	23 (7,62)/39 (12,83)	7 (2,22)		3,63 [1,475; 10,149]; 0,002/ 6,48 [2,759; 17,403]; < 0,001	3,43 [1,493; 7,869]; 0,002/ 5,77 [2,623; 12,707]; < 0,001	0,054 [-0,025; 0,133]; 0,003/ 0,106 [0,027; 0,184]; < 0,001
PT: Appetitlosigkeit	17 (5,63)/29 (9,54)	7 (2,22)		2,62 [1,015; 7,589]; 0,036/ 4,64 [1,945; 12,725]; < 0,001	2,53 [1,066; 6,022]; 0,036/ 4,29 [1,909; 9,652]; < 0,001	0,034 [-0,045; 0,113]; 0,048/ 0,073 [-0,006; 0,152]; < 0,001
104 Wochen						
PT: Übelkeit	44 (14,57)/53 (17,43)	21 (6,67)		2,39 [1,383; 4,122]; 0,001/ 2,96 [1,735; 5,036]; < 0,001	2,19 [1,332; 3,586]; 0,001/ 2,62 [1,618; 4,27]; < 0,001	0,079 [0,031; 0,127]; 0,002/ 0,108 [0,057; 0,158]; < 0,001
PT: Diarrhoe	36 (11,92)/49 (16,12)	18 (5,71)		2,23 [1,238; 4,026]; 0,006/ 3,17 [1,801; 5,581]; < 0,001	2,09 [1,212; 3,592]; 0,006/ 2,82 [1,683; 4,729]; < 0,001	0,062 [0,017; 0,107]; 0,010/ 0,104 [0,055; 0,153]; < 0,001
PT: Erbrechen	25 (8,28)/41 (13,49)	11 (3,49)		2,49 [1,156; 5,718]; 0,015/ 4,31 [2,117; 9,469]; < 0,001	2,37 [1,187; 4,733]; 0,015/ 3,86 [2,023; 7,373]; < 0,001	0,048 [-0,031; 0,127]; 0,018/ 0,100 [0,021; 0,178]; < 0,001
PT: Appetitlosigkeit	17 (5,63)/29 (9,54)	10 (3,17)		1,82 [0,771; 4,520]; 0,169/ 3,22 [1,487; 7,526]; 0,001	1,77 [0,825; 3,810]; 0,169/ 3,00 [1,490; 6,059]; 0,001	0,025 [-0,055; 0,103]; 0,196/ 0,064 [-0,015; 0,142]; 0,002
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreas						
104 Wochen						
anerkannte Pankreatitis	0 (0,0)/0 (0,0)	2 (0,63)		0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/ 0,21 [0,000; 3,595]; 0,499	0,14 [0,009; 2,254]; 0,499 [#] / 0,14 [0,009; 2,239]; 0,499 [#]	-0,006 [-0,085; 0,073]; 0,497/ -0,006 [-0,085; 0,073]; 0,494
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schilddrüse						
104 Wochen						
Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen bezogenen UE	5 (1,66)/5 (1,64)	3 (0,95)		1,75 [0,337; 11,363]; 0,497/ 1,74 [0,335; 11,287]; 0,498	1,73 [0,429; 6,978]; 0,497 [#] / 1,72 [0,426; 6,930]; 0,498 [#]	0,007 [-0,072; 0,086]; 0,677/ 0,007 [-0,072; 0,086]; 0,684

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
	H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299	Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300				
Todesfälle							
26 Wochen		0 (0,0)		0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE							
26 Wochen		5 (1,67)		11 (3,67)	0,45 [0,120; 1,418]; 0,204	0,46 [0,160; 1,297]; 0,204	-0,020 [-0,100; 0,060]; 0,208
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE							
26 Wochen		185 (61,87)		189 (63,00)	0,95 [0,685; 1,327]; 0,776	0,98 [0,867; 1,112]; 0,776	-0,011 [-0,089; 0,066]; 0,841
Abbrüche wegen UEs/Tod*							
26 Wochen							
Therapieabbrüche		6 (2,01)		14 (4,67)	0,42 [0,130; 1,180]; 0,109	0,43 [0,167; 1,104]; 0,109	-0,027 [-0,106; 0,053]; 0,113
Studienabbrüche		13 (4,355)		5 (1,67)	2,68 [0,882; 9,719]; 0,059	2,61 [0,942; 7,226]; 0,059	0,027 [-0,053; 0,106]; 0,092
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI)							
26 Wochen							
PT: Übelkeit		61 (20,40)		54 (18,0)	1,17 [0,777; 1,755]; 0,456	1,13 [0,815; 1,575]; 0,456	0,024 [-0,039; 0,087]; 0,521
PT: Diarrhoe		36 (12,04)		36 (12,0)	1,00 [0,613; 1,643]; 0,988	1,00 [0,651; 1,548]; 0,988	0,000 [-0,052; 0,052]; 1,000
PT: Erbrechen		21 (7,02)		25 (8,3)	0,83 [0,454; 1,520]; 0,547	0,84 [0,483; 1,472]; 0,547	-0,013 [-0,056; 0,030]; 0,654
PT: Appetitlosigkeit		16 (5,35)		20 (6,67)	0,79 [0,402; 1,559]; 0,498	0,80 [0,424; 1,519]; 0,498	-0,013 [-0,051; 0,025]; 0,613
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreas							
26 Wochen		0 (0,0)		0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schilddrüse							
26 Wochen		0 (0,0)		1 (0,33)	0,33 [0,000; 19,064]; 1,000	0,14 [0,003; 6,843]; 1,000 [#]	-0,003 [-0,083; 0,077]; 1,000
[°] + Metformin LOCF-Analysen; ohne Post-Rescue-Werte * In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA _{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund							

N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. #Peto-OR ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.12.3./12.4./12.43./12.45.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.. 1.4.0./1.4.2.-1.4.6./1.4.10./1.4.11.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.12.2./12.3./12.5./12.10./14.147./14.134.; <i>post-hoc</i> Analysen (28),Tabelle DE.1.4.2.-1.4.6./1.4.10.						

Sicherheit/Nebenwirkungen:**Hypoglykämien**

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend benannten Hypoglykämien bis Woche 26, 52 und 104 (AWARD-5) bzw. bis Woche 26 (AWARD-6) 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* (18) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (19) 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 dieses Werts 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*) (18). Der niedrigere *cut-off* mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA 'Note for Guidance' (49) 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.

Hypoglykämien (Gesamt):

Die Gesamtrate der Hypoglykämien schließt gemäß Studienprotokoll und -bericht alle bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, unbestimmten Hypoglykämien, mit „vermutlich“ eingestuften symptomatischen Hypoglykämien (Hypoglykämie Symptome, ohne dass ein Blutglukosewert vorlag, die Symptome aber vermutlich durch einen Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) verursacht wurden), die entweder als nächtliche oder nicht-nächtliche Hypoglykämien kategorisiert wurden.

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

Bis Woche 52 war in der Studie AWARD-5 insgesamt bei drei (1,0 %)/neun (3,0 %) der Patienten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei acht (2,5 %) der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei sieben (2,3 %)/elf (3,6 %) und zwölf (3,8 %) der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Weder bis Woche 52 (Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,065; 1,626]; 0,224/1,17 [0,395; 3,537]; 0,809) noch Woche 104 (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,197; 1,679]; 0,354/0,95 [0,373; 2,388]; 1,000) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war in der Studie AWARD-6 insgesamt bei drei (1,0 %) der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und bei neun (3,0 %) der Patienten unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg mindestens eine Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) aufgetreten. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,057; 1,332]; 0,142).

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

Unter Berücksichtigung des höheren cut-off Wertes für die Blutglukose war bis Woche 52 in der Studie AWARD-5 insgesamt bei 5,3 %/10,2 % der Patienten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 4,8 % der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei 8,6 %/12,8 % und 8,6 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war bei einem statistisch im Vergleich zu Sitagliptin signifikant größeren Anteil der Patienten in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe mindestens eine solche Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert von ≤ 70 mg/dL aufgetreten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,12 [0,507; 2,479]; 0,854/2,27 [1,159; 4,625]; 0,013). Nach 104 Wochen war der Anteil der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg aber nur noch numerisch unterschiedlich im Vergleich zu Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,572; 1,765]; 0,987/1,57 [0,935; 2,636]; 0,086) und zeigt somit zu den verschiedenen Zeitpunkten kein einheitliches Bild.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war in der Studie AWARD-6 insgesamt bei 8,7 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und bei 5,7 % der Patienten unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg mindestens eine Hypoglykämie (cut-off ≤ 70 mg/dL) aufgetreten. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [0,841; 2,987]; 0,151).

Zusammenfassung Hypoglykämien (Gesamt):

In der Studie AWARD-5 war der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Hypoglykämie mit Glukosewerten < 54 mg/dL aufgetreten war, in beiden Dulaglutid-Gruppen ähnlich hoch wie in der Sitagliptin-Gruppe. Für Hypoglykämien mit Glukosewerten unterhalb des höheren Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war dieser Patientenanteil unter Dulaglutid 1,5 mg nur bis zur Woche 52 signifikant höher mit einem OR von 1,12 und bis zur Woche 104 dann nicht mehr signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Patienten in der Sitagliptin-Behandlungsgruppe.

In der Studie AWARD-6 war unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unter Dulaglutid 1,5 mg bzw. unter Liraglutid 1,8 mg bis Woche 26 vergleichbar.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter dem Terminus bestätigte symptomatische Hypoglykämie wurden Ereignisse erfasst mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem gemessenen Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) bzw. < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

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

Bis Woche 52 trat in der Studie AWARD-5 insgesamt bei 0,7 %/1,0 % der Patienten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 1,6 % der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat bei 1,7 %/1,6 % und 1,9 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,039; 2,552]; 0,451/0,62 [0,095; 3,210]; 0,725) noch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,87 [0,207; 3,451]; 1,000/0,86 [0,206; 3,428]; 1,000) trat ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Hypoglykämien auf.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 bei keinem (0,0 %) der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und bei 1,7 % der Patienten unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie mit einem Glukosewert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,000; 0,817]; 0,061).

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

Bis Woche 52 trat in der Studie AWARD-5 insgesamt bei 4,0 %/8,6 % der Patienten in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 3,8 % der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat bei 6,3 %/10,9 % und 5,7 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Nach 52 Wochen war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,422; 2,588]; 1,000/2,36 [1,123; 5,235]; 0,018). Nach 104 Wochen war dieser Behandlungsunterschied immer noch statistisch signifikant zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,11 [0,570; 2,154]; 0,763/2,01 [1,106; 3,652]; 0,020).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 insgesamt bei 2,7 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und bei 2,7 % der Patienten unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,323;3,113]; 1,000).

Zusammenfassung bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

In der Studie AWARD-5 unterschied sich der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie mit Glukosewerten < 54 mg/dL auftrat, in beiden Dulaglutid-Gruppen nicht signifikant von dem der Sitagliptingruppe. Für bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit Glukosewerten ≤ 70 mg/dL war dieser Patientenanteil unter Dulaglutid 1,5 mg bis Woche 52 und bis Woche 104 statistisch signifikant höher als unter Sitagliptin.

In der Studie AWARD-6 war unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie unter Liraglutid 1,8 mg und unter Dulaglutid 1,5 mg bis Woche 26 etwa gleich groß.

Asymptomatische Hypoglykämien:

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

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

Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen wurde für keinen Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen und keinen Patienten in der Sitagliptingruppe der Studie AWARD-5 eine asymptomatische Hypoglykämie mit einem cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) dokumentiert.

In der Studie AWARD-6 wurde für keinen Patienten der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe und für einen (0,3 %) Patienten der Liraglutid 1,8 mg Gruppe mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie dokumentiert (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 1,000).

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

Bis Woche 52 war in der Studie AWARD-5 nur sehr selten und insgesamt bei fünf (1,7 %)/acht (2,6 %) Patienten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei keinem Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war dies bei jeweils neun (3,0 %)/neun (3,0 %) und drei (1,0 %) Patienten der Fall. Nach 52 Wochen ergab sich auf der Basis dieser sehr kleinen Fallzahl rein rechnerisch ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 11,67 [1,281; Inf]; 0,028/18,09 [2,318; Inf]; 0,003). Nach 104 Wochen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,19 [0,786; 18,489]; 0,083/3,17 [0,781; 18,363]; 0,084).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 bei insgesamt 6,7 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 3,3 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,08 [0,909; 5,060]; 0,064).

Zusammenfassung asymptotische Hypoglykämien:

In AWARD-5 war nur bei einer sehr geringen Zahl von Patienten mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Unabhängig vom Schwellenwert war der Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg in der Studie AWARD-6 hinsichtlich der Anzahl Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie statistisch nicht signifikant.

Nächtliche Hypoglykämien:

Unter dem Terminus nächtliche Hypoglykämie wurde jegliches Hypoglykämieereignis, das nachts auftrat, erfasst.

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

Bis Woche 52 waren in der Studie AWARD-5 insgesamt nur bei sehr wenigen Patienten - einem (0,3 %)/keinem (0,0 %) Patienten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei zwei (0,6 %) Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin - mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war dies bei drei (1,0 %)/neun (3,0 %) und sechs (1,9 %) der Patienten der Fall. Weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,009; 10,046]; 1,000/0,21 [0,000; 3,595]; 0,499) noch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,096; 3,232]; 0,725/0,20 [0,004; 1,848]; 0,217) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war in der Studie AWARD-6 insgesamt bei keinem (0,0 %) der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei drei (1,0 %) der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens eine nächtliche Hypoglykämie mit einem cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) aufgetreten. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,000; 1,716]; 0,249).

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

Bis Woche 52 war in der Studie AWARD-5 insgesamt bei sechs (2,0 %)/elf (3,6 %) der Patienten in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei fünf (1,6 %) der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat bei 13 (4,3 %)/14 (4,6 %) und zehn (3,2 %) der Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auf. Weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [0,316; 5,263]; 0,768/2,33 [0,734; 8,640]; 0,132) noch nach 104 Wochen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,37 [0,546; 3,553]; 0,527/1,47 [0,597; 3,766]; 0,409).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 insgesamt bei vier (1,3 %) der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei sechs (2,0 %) der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens eine nächtliche Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,137; 2,836]; 0,752).

Zusammenfassung nächtliche Hypoglykämien:

Unabhängig vom Schwellenwert war in beiden Studien in allen Behandlungsarmen nur bei einer geringen Anzahl von Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

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

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

Bis Woche 52 trat in der Studie AWARD-5 insgesamt bei drei (1,0 %)/neun (3,0 %) der Patienten in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei sechs (1,9 %) der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat bei fünf (1,7 %)/elf (3,6 %) und acht (2,5 %) der Patienten mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie auf. Die Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis war sowohl nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,083; 2,448]; 0,505/1,57 [0,492; 5,430]; 0,442) als auch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,164; 2,271]; 0,578/1,44 [0,519; 4,186]; 0,490) vergleichbar.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 insgesamt bei drei (1,0 %) der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei acht (2,7 %) der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert < 54 mg/dL auf, (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,063; 1,563]; 0,222).

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

Bis Woche 52 war in der Studie AWARD-5 insgesamt bei 4,3 %/8,6 % der Patienten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 4,4 % der Patienten der Behandlungsgruppe Sitagliptin mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei 6,0 %/10,5 % und 7,3 % der Patienten mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Nach 52 Wochen ergab sich eine statistisch signifikante OR zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,97 [0,411; 2,261]; 1,000/2,01 [0,988; 4,251]; 0,049), wobei aber die absolute Risikodifferenz von 4% statistisch nicht signifikant war. Nach 104 Wochen war kein signifikanter Unterschied erkennbar (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,425; 1,523]; 0,504/1,49 [0,853; 2,617]; 0,159).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war in der Studie AWARD-6 insgesamt bei 8,4 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 5,3 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) aufgetreten. Dies entspricht insgesamt ähnlichen Ergebnissen in beiden Behandlungsgruppen (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [0,846; 3,099]; 0,142).

Zusammenfassung nicht-nächtliche Hypoglykämien:

In der Studie AWARD-5 unterschied sich der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie mit Glukosewerten < 54 mg/dL aufgetreten war, in beiden Dulaglutid-Gruppen nicht signifikant von dem der Sitagliptin-Gruppe. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL zeigte sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin, der nach 104 Wochen nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

In der Studie AWARD-6 war unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert der Anteil der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie unter Liraglutid 1,8 mg und unter Dulaglutid 1,5 mg bis Woche 26 vergleichbar.

Schwere Hypoglykämien:

Eine schwere Hypoglykämie war definiert als eine Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon, oder der Durchführung von Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigte. Das Auftreten von neuroglykopenischen Symptomen, bis hin zu Krampfanfällen oder Koma wurde als Kriterium für die schwere Hypoglykämie herangezogen. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Restitution nach Kohlenhydratgabe oder anderer medizinischer Soforthilfe als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode einer schweren Hypoglykämie durch niedrige Blutglukosewerte verursacht worden war.

Für einen Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) und für einen Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)

In keiner der Behandlungsgruppen beider Studien (AWARD-5/-6) war unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte eine schwere Hypoglykämie aufgetreten.

Todesfälle

In der Studie AWARD-5 kam es insgesamt zu drei Todesfällen während der Studie (bis zu 104 Wochen), wovon kein Fall unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg, ein Fall unter Dulaglutid 1,5 mg und zwei Fälle unter Sitagliptin auftraten. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/0,52 [0,009; 9,979]; 1,000) zu.

In der Studie AWARD-6 kam es im Studienverlauf von 26 Wochen weder unter Dulaglutid 1,5 mg noch unter Liraglutid 1,8 mg zu einem Todesfall.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 52 für 16 (5,3 %)/26 (8,6 %) der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Vergleich zu 17 (5,4 %) der Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, dokumentiert. Nach 104 Wochen hatten 7,6 %/11,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) von mindestens einem SUE im Vergleich zu 10,2 % der Patienten, die mit Sitagliptin behandelt worden waren, berichtet. Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war weder für den Zeitraum von 52 noch 104 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,98 [0,486; 1,978]; 0,957/1,64 [0,871; 3,087]; 0,123/104 Wochen: 0,73 [0,416; 1,277]; 0,268/1,19 [0,717; 1,968], 0,503).

In der Studie AWARD-6 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 26 für fünf (1,7 %) Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und für elf (3,7 %) Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein SUE dokumentiert. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,120; 1,418]; 0,204).

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 52 für 76,5 %/76,7 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Vergleich zu 69,5 % der Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, dokumentiert. Nach 104 Wochen berichteten 84,4 %/85,2 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) von mindestens einem UE im Vergleich zu 76,8 % der Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden. Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis für den Zeitraum von 52 Wochen ergab sich ein statistisch signifikantes OR zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg mit einer nicht statistisch signifikanten ARD, und für den Zeitraum von 104 Wochen ergab sich ein statistisch signifikantes OR zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,43 [0,997; 2,040]; 0,052/1,44 [1,006; 2,058]; 0,046/104 Wochen: 1,64 [1,090; 2,458]; 0,017/1,74 [1,151; 2,618]; 0,008).

In der Studie AWARD-6 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 26 für 61,9 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und für 63,0 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein UE dokumentiert. Insgesamt waren diese Zahlen für beide Behandlungsgruppen vergleichbar (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,95 [0,685; 1,327]; 0,776).

Studienabbrüche wegen UE/Tod

Insgesamt brachen im Studienverlauf von AWARD-5 über 104 Wochen 21,2 %/21,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg die Studie wegen eines UE/Tod ab und 21,3 % der Patienten unter Sitagliptin. Dies schloss Patienten mit persistierender Hyperglykämie (Tabelle 4-29, Abschnitt 4.2.5.2) ein, die die Studienteilnahme nach Protokoll beenden mussten. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,677; 1,464]; 0,981/0,99 [0,671; 1,452]; 0,947).

Während der Studie AWARD-6 brachen innerhalb von 26 Wochen 4,4 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und 1,7 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg die Studie wegen eines UE/Tod ab. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,68 [0,882; 9,719]; 0,059). Innerhalb dieser 26 Wochen kam es bei sechs (2,0 %) der Patienten wegen eines UE/Tod unter Dulaglutid 1,5 mg und 14 (4,7 %) der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg zum Abbruch der Therapie. Auch bezüglich der Therapieabbrüche gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,130; 1,180]; 0,109).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurden Ereignisse gezählt, die den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betreffen. Solche UE wurden ergänzend zu den Daten aller unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Appetitlosigkeit* berücksichtigt.

Übelkeit

Bis Woche 52 war in der Studie AWARD-5 unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 13,9 %/17,4 % der Patienten mindestens einmal Übelkeit aufgetreten, während dies unter Sitagliptin auf 5,1 % der Patienten zutraf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,02 [1,658; 5,497]; < 0,001/3,95 [2,201; 7,074]; < 0,001). Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei 14,6 %/17,4 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 6,7 % der Patienten unter Sitagliptin Übelkeit aufgetreten. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,39 [1,383; 4,122]; 0,001/2,96 [1,735; 5,036]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 war innerhalb von 26 Wochen bei 20,4 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 18,0 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg Übelkeit aufgetreten, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt hätte (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,17 [0,777; 1,755]; 0,456).

Diarrhoe

In der Studie AWARD-5 waren bis Woche 52 unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bei 9,9 %/14,5 % der Patienten mindestens einmal eine Diarrhoe aufgetreten, während dies unter Sitagliptin auf 2,9 % der Patienten zutraf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,75 [1,695; 9,127]; < 0,001/5,75 [2,700; 16,632]; < 0,001). Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen waren bei 11,9 %/16,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg und bei 5,7 % der Patienten unter Sitagliptin mindestens eine Diarrhoe aufgetreten. Die Inzidenz bezogen auf ein solches Ereignis war für beide Dulaglutid-Behandlungsgruppen auch für diesen Zeitraum 104 Wochen statistisch signifikant höher als unter Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,23 [1,238; 4,026]; 0,006/3,17 [1,801; 5,581]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 waren innerhalb von 26 Wochen bei 12,0 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und bei dem gleichen Anteil der Patienten (12,0 %) unter Liraglutid 1,8 mg mindestens eine Diarrhoe aufgetreten (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,613; 1,643]; 0,988).

Erbrechen

In der Studie AWARD-5 war bis Woche 52 unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg bei 7,6 %/12,8 % der Patienten mindestens einmal Erbrechen aufgetreten, während dies unter Sitagliptin bei 2,2 % der Patienten zutraf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,63 [1,475; 10,149]; 0,002/6,48 [2,759; 17,403]; < 0,001). Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei 8,3 %/13,5 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg und bei 3,5 % der Patienten unter Sitagliptin Erbrechen aufgetreten. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,49 [1,156; 5,718]; 0,015/4,31 [2,117; 9,469]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 war innerhalb von 26 Wochen bei 7,0 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 8,3 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens einmal Erbrechen aufgetreten, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt hätte (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,83 [0,454; 1,520]; 0,547).

Appetitlosigkeit

In der Studie AWARD-5 war bis Woche 52 unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg bei 5,6 % / 9,5 % der Patienten Appetitlosigkeit aufgetreten, während dies unter Sitagliptin bei 2,2 % der Patienten zutraf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,62 [1,015; 7,589]; 0,036/4,64 [1,945; 12,725]; < 0,001). Bis zu 104 Wochen war bei 5,6 % / 9,5 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 3,2 % der Patienten unter Sitagliptin Erbrechen aufgetreten. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg, nicht aber für Dulaglutid 1,5 mg, statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,82 [0,771; 4,520]; 0,169/3,22 [1,487; 7,526]; 0,001).

In der Studie AWARD-6 war innerhalb von 26 Wochen bei 5,4 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 6,7 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg Appetitlosigkeit aufgetreten (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,402; 1,559]; 0,498).

Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Es wurden alle Ereignisse erfasst und bewertet, die einen Hinweis auf eine Pankreatitis geben könnten. Um die Diagnose einer Pankreatitis (akut) zu bestätigen mussten mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien zutreffen:

- abdomineller Schmerz (potenziell assoziiert mit einer akuten Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen)
- Pankreas assoziierte Analysewerte $\geq 3 \times \text{ULN}$ (*Upper Limit of Normal*) oder
- Nachweis von entsprechenden Veränderungen des Pankreas mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)

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

Alle Fälle von akuter oder eventuell akuter Pankreatitis, von erhöhten pankreatischen Enzymwerten ohne entsprechende klinische Symptome und schwerwiegende UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (*Clinical Event Classification* (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ist in der Studie AWARD-5 unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei jeweils keinem (0,0 %) der Patienten und unter Sitagliptin bei zwei (0,63 %) der Patienten die Diagnose einer akuten Pankreatitis durch das CEC bestätigt worden. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/0,21 [0,000; 3,595]; 0,499) zu.

In der Studie AWARD-6 kam es im Studienverlauf zu keinem Fall von Pankreatitis.

Die Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Vor dem Hintergrund entsprechender präklinischer, tierexperimenteller Hinweise wurden als Ereignisse von besonderem Interesse und als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse Calcitoninspiegel erhoben und der Befund ggfs. adjudiziert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50 %, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 pg/mL waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL. Lagen solche Befunde vor, musste die Messung innerhalb eines Monats wiederholt werden. Bei gleichbleibendem Ergebnis (< 10 % Veränderung) konnte der Patient die Studie fortsetzen, bei einer Zunahme des Wertes ≥ 10 % musste der Patient die Behandlung absetzen und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen. Patienten mit einer Zunahme ≥ 50 % des Calcitoninwertes im Vergleich zum Ausgangswert und einem absoluten Calcitoninwert von > 35 pg/mL mussten die Behandlung absetzen und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen. In der Studie AWARD-5 mussten Patienten mit einem Calcitoninwert > 100 pg/mL die Studie beenden.

Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende berichtete UE wie zum Beispiel endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht-spezifizierte, einschließlich Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle Informationen aus Schilddrüsen-Biopsien gesammelt soweit verfügbar.

In der Studie AWARD-5 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 104 für fünf (1,7 %)/fünf (1,6 %) der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und für drei (1,0 %) der Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein die Schilddrüse betreffendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [0,337; 11,363]; 0,497/1,74 [0,335; 11,287]; 0,498).

In der Studie AWARD-6 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 26 für keinen der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und für einen der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein die Schilddrüse betreffendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 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 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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 sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

A priori waren im Studienprotokoll zur Studie H9X-MC-GBCF (AWARD-5) Subgruppenanalysen für die Endpunkte HbA_{1c}-Wert, Veränderung des Körpergewichtes und unerwünschte Ereignisse für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- Ländereffekte (Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)
- BMI (< medianer BMI, ≥ medianer BMI)

A priori waren im Studienprotokoll zur Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) Subgruppenanalysen für die Endpunkte HbA_{1c}-Wert und Veränderung des Körpergewichtes für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)
- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Ländereffekte (Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)
- BMI (< medianer BMI, ≥ medianer BMI)

Analog zu dem für Metaanalysen vorgegebenen p-Wert von < 0,2 wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dann im Detail dargestellt, wenn ein solcher p-Wert erreicht wurde. Da es sich nicht um eine Metaanalyse handelt, sind die Ergebnisse wie oben dargestellt zurückhaltend zu interpretieren.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *a priori* spezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ Unterschied vom Ausgangswert bis zu den Zeitpunkten Woche 26, 52 und 104 für AWARD-5 und bis zu dem Zeitpunkt Woche 26 für AWARD-6 angegeben:

Tabelle 4–61: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“

Studie H9X-MC-GBCF, AWARD-5				
Merkmal	Subgruppen	Interaktion p-Wert		
		Woche 26	Woche 52	Woche 104
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,101°	p = 0,215	p = 0,703
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,681	p = 0,397	p = 0,689
Abstammung	(kaukasisch, nicht kaukasisch)	p = 0,133°	p = 0,200	p = 0,586
Ländereffekte	(Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,283	p = 0,641	p = 0,853
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,169°	p = 0,479	p = 0,234
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,882	p = 0,997	p = 0,950
Studie H9X-MC-GBDE, AWARD-6 [#]				
Merkmal	Subgruppen	Interaktion p-Wert		
		Woche 26		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,850		
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,029°		
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)	p = 0,608		
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0,360		
Ländereffekte	(Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,936		
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,791		
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,495		
Analysiert durch ANCOVA anhand der LOCF-Analyse oder mittels [#] MMRM-Analyse				
°: p < 0,2				
ANCOVA: Analysis Of Covariance; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Repeated-Measurements Modell				
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.8., Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.85.-14.91.				

Für die folgenden Subgruppen der Studie AWARD-5 ergab sich zu mindestens einem Zeitpunkt ein $p < 0,2$, sodass diese Ergebnisse im Detail dargestellt werden:

- Alter
- Abstammung
- Erkrankungsdauer

Für die folgenden Subgruppen der Studie AWARD-6 werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

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 4-62: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen
Alter: < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304			Sitagliptin [°] , N = 315			
	< 65 Jahre			< 65 Jahre			
Ausgangswert	262/266	8,21 (1,14)/8,11 (1,07)	-	270	8,09 (1,08)	-	-
26 Wochen	257/265	7,13 (1,22)/6,82 (1,04)	-1,04 (0,06)/-1,29 (0,05)	267	7,45 (1,20)	-0,63 (0,87)	-0,40 [-0,55; -0,25]; < 0,001/ -0,65 [-0,80; -0,49]; < 0,001
	≥ 65 Jahre			≥ 65 Jahre			
Ausgangswert	40/37	8,08 (0,91)/8,19 (0,97)	-	44	8,09 (1,15)	-	-
26 Wochen	40/36	7,17 (1,02)/7,26 (0,88)	-0,92 (0,14)/-0,93 (0,15)	44	7,55 (1,16)	-0,55 (0,13)	-0,37 [-0,76; 0,01]; 0,054/ -0,39 [-0,78; 0,01]; 0,054
[°] + Metformin LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.58.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.2.6.1.1.							

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Abstammung: kaukasisch und nicht-kaukasisch

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*		N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304				Sitagliptin[°], N = 315			
	kaukasisch				kaukasisch			
Ausgangswert	162/156	8,10 (1,04)/8,19 (1,11)	-		158	8,12 (1,09)	-	-
26 Wochen	158/155	7,06 (1,00)/6,96 (1,07)	-1,03 (0,07)/-1,22 (0,07)		156	7,59 (1,21)	-0,52 (0,07)	-0,51 [-0,71; -0,31]; < 0,001/ -0,69 [-0,89; -0,49]; < 0,001
	nicht-kaukasisch				nicht-kaukasisch			
Ausgangswert	140/147	8,30 (1,18)/8,04 (0,99)	-		155	8,07 (1,08)	-	-
26 Wochen	139/146	7,22 (1,38)/6,79 (0,99)	-1,02 (0,08)/-1,28 (0,07)		154	7,34 (1,17)	-0,74 (0,07)	-0,58 [-0,80; -0,36]; < 0,001/ -0,87 [-1,10; -0,65]; < 0,001
[°] + Metformin LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.59.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.2.6.1.2.								

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer < Median und ≥ Median

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304			Sitagliptin[°], N = 315			
	< mediane Dauer			< mediane Dauer			
Ausgangswert	130/150	8,03 (1,20)/7,92 (0,98)	-	142	7,84 (0,95)	-	-
26 Wochen	128/149	6,95(1,32)/6,71 (1,00)	-1,11 (0,08)/-1,27 (0,07)	141	7,30 (1,13)	-0,61 (0,08)	0,50 [0,28; 0,71]; < 0,001/ 0,66 [0,46; 0,87]; < 0,001
	≥ mediane Dauer			≥ mediane Dauer			
Ausgangswert	172/153	8,31 (1,02)/8,31 (1,09)	-	172	8,29 (1,15)	-	-
26 Wochen	169/152	7,28 (1,08)/7,04 (1,04)	-0,97 (0,07)/-1,22 (0,07)	170	7,60 (1,24)	-0,65 (0,07)	0,32 [0,13; 0,51]; < 0,001/ 0,58 [0,38; 0,77]; < 0,001
[°] + Metformin LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.60.							

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen
Geschlecht: weiblich, männlich

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 299			Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 300			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	161	8,04 (0,76)	-	151	8,12 (0,83)	-	-
26 Wochen	151	6,59 (0,87)	-1,44 (0,07)	137	6,64 (0,87)	-1,45 (0,07)	0,02 [-0,17; 0,20]; 0,851
	männlich			männlich			
Ausgangswert	138	8,08 (0,86)	-	149	7,98 (0,76)	-	-
26 Wochen	128	6,63 (0,88)	-1,41 (0,07)	135	6,75 (0,90)	-1,27 (0,07)	-0,14 [-0,33; 0,05]; 0,159
[°] + Metformin MMRM-Analysen KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.85.							

Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert" ergaben sich in der Studie AWARD-5 nur zum Zeitpunkt 26 Wochen ein Interaktions p-Werte < 0,2 für die Subgruppen: Alter, (26 Wochen: p = 0,101/52 Wochen: p = 0,215/104 Wochen: p = 0,703), Abstammung (26 Wochen: p = 0,133/52 Wochen: p = 0,200/104 Wochen: p = 0,586) und Erkrankungsdauer (26 Wochen: p = 0,169/52 Wochen: p = 0,479/104 Wochen: p = 0,234).

Alter

Die Mittelwertdifferenzen bezogen auf die HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert für die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber einer Behandlung mit Sitagliptin ergaben sich für die Altersgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) zum Zeitpunkt 26 Wochen wie folgt: Studienteilnehmer < 65 Jahre (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,40 [-0,55; -0,25]; < 0,001/-0,65 [-0,80; -0,49]; < 0,001) und Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,37 [-0,76; 0,01]; 0,054/-0,39 [-0,78; 0,01]; 0,054). Ausgehend von ähnlichen mittleren HbA_{1c}-Werten vor Behandlungsbeginn wurde der HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen bei den Studienteilnehmern < 65 Jahre durchschnittlich um 1,04 %/1,29 % unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bzw. um 0,63 % unter Sitagliptin reduziert. Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre zeigten zum Zeitpunkt 26 Wochen eine durchschnittliche HbA_{1c}-Reduktion von 0,92 %/0,93 % und 0,55 %, die Effekte waren somit alle gleichgerichtet.

Abstammung

Hinsichtlich der Abstammung (kaukasisch, nicht-kaukasisch) ergaben sich folgende Mittelwertdifferenzen bezogen auf die HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin zum Zeitpunkt 26 Wochen für die kaukasischen Studienteilnehmer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,51 [-0,71; -0,31]; < 0,001/-0,69 [-0,89; -0,49]; < 0,001) und die nicht-kaukasischen Studienteilnehmer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,58 [-0,80; -0,36]; < 0,001/-0,87 [-1,10; -0,65]; < 0,001). Ausgehend von ähnlichen mittleren HbA_{1c}-Werten vor Behandlungsbeginn wurde der HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen bei den kaukasischen Patienten durchschnittlich um 1,03%/1,22 % unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg bzw. um 0,52 % unter Sitagliptin reduziert. Nicht-kaukasische Studienteilnehmer zeigten zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich eine HbA_{1c}-Reduktion von 1,02 % / 1,28 % und 0,74 %, sodass sich für alle Behandlungsgruppen gleichgerichtete Effekte ergaben.

Erkrankungsdauer

Es wurde die Erkrankungsdauer als Annäherung der Schwere der Erkrankung herangezogen. Die Subgruppen wurden anhand des Medians der Erkrankungsdauer definiert, und in der entsprechenden Analyse ergab sich ein Interaktions p-Wert von $< 0,2$. Hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert ergaben sich die folgenden MWD für die Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Therapie mit Sitagliptin in den entsprechenden Subgruppen zum Zeitpunkt 26 Wochen: Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,28; 0,71]; $< 0,001/0,66$ [0,46; 0,87]; $< 0,001$) und Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,13; 0,51]; $< 0,001/0,58$ [0,38; 0,77]; $< 0,001$). Ausgehend von ähnlichen mittleren HbA_{1c}-Werten vor Behandlungsbeginn wurde der HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer $<$ Median durchschnittlich um 1,11 %/1,27 % unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg bzw. um 0,61 % unter Sitagliptin reduziert. Patienten mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ Median zeigten zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich eine HbA_{1c}-Reduktion von 0,97 % / 1,22 % und 0,65 %. Die Ergebnisse sind in den Subgruppen gleichgerichtet.

Hinsichtlich des Endpunktes "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert" gab es in der Studie AWARD-6 zum Zeitpunkt 26 Wochen einen Interaktions p-Wert $< 0,2$ für die Subgruppe: Geschlecht (26 Wochen: $p = 0,029$).

Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts (weiblich, männlich) ergaben sich in der Studie AWARD-6 Mittelwertdifferenzen bezogen auf die HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert für die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg gegenüber einer Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen von: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: weiblich: 0,02 [-0,17; 0,20]; 0,851/männlich: -0,14 [-0,33; 0,05]; 0,159. Ausgehend von ähnlichen mittleren HbA_{1c}-Werten vor Behandlungsbeginn wurde der HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen bei den weiblichen Patienten durchschnittlich um 1,44 % unter Dulaglutid 1,5 mg bzw. um 1,45 % unter Liraglutid 1,8 mg und bei den männlichen Patienten durchschnittlich um 1,41 % bzw. um 1,27 % reduziert. Der Effekt war nicht gleichgerichtet, jedoch in beiden Fällen ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ Unterschied vom Ausgangswert bis zu den Zeitpunkten Woche 26, 52 und 104 für AWARD-5 und bis zu dem Zeitpunkt Woche 26 für AWARD-6 angegeben:

Tabelle 4–66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“

Studie H9X-MC-GBCF, AWARD-5				
Merkmal	Subgruppen	Interaktion p-Wert		
		Woche 26	Woche 52	Woche 104
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,720	p = 0,956	p = 0,472
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,345	p = 0,529	p = 0,560
Abstammung	(kaukasisch, nicht kaukasisch)	p = 0,122°	p = 0,089°	p = 0,058°
Ländereffekte	(Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,762	p = 0,966	p = 0,964
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,493	p = 0,332	p = 0,270
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,575	p = 0,547	p = 0,384
Studie H9X-MC-GBDE, AWARD-6 [#]				
Merkmal	Subgruppen	Interaktion p-Wert		
		Woche 26		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,683		
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,385		
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)	p = 0,531		
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0,864		
Ländereffekte	(Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,830		
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,906		
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,055°		
Analysiert durch ANCOVA anhand der LOCF-Analyse oder mittels [#] MMRM-Analyse				
°: p < 0,2				
ANCOVA: <i>Analysis Of Covariance</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements Modell</i>				
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.8.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.97.-14.103.				

Für die folgenden Subgruppen der Studie AWARD-5 ist zu mindestens einem Zeitpunkt der p-Wert $< 0,2$, daher werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Abstammung

Für die folgenden Subgruppen der Studie AWARD-6 werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Ausgangswert BMI

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Zeitpunkte, zu welchen der p-Wert der Interaktion $< 0,2$ ist.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Abstammung: kaukasisch und nicht-kaukasisch

	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304			Sitagliptin [°] , N = 315			
	kaukasisch			kaukasisch			
Ausgangswert	162/157	94,00 (16,51)/93,78 (16,19)	-	158	92,65 (15,95)	-	
26 Wochen	159/157	90,92 (16,78)/89,92 (16,68)	-2,90 (0,24)/-3,75 (0,24)	157	90,97 (15,73)	-1,68 (0,24)	-1,22 [-1,88; -0,55]; < 0,001/ -2,07 [-2,74; -1,41]; < 0,001
52 Wochen	159/157	90,97 (16,58)/90,00 (16,81)	-2,77 (0,29)/-3,58 (0,30)	157	90,81 (15,55)	-1,76 (0,29)	-1,01 [-1,81; -0,20]; 0,014/ -1,82 [-2,63; -1,01]; < 0,001
104 Wochen	159/157	91,19 (16,06)/90,11 (16,75)	-2,47 (0,33)/-3,40 (0,33)	157	90,56 (15,60)	-1,95 (0,33)	-0,52 [-1,42; 0,38]; 0,260/ -1,45 [-2,35; -0,54]; 0,002
	nicht-kaukasisch			nicht-kaukasisch			
Ausgangswert	140/147	77,22 (15,27)/79,09 (15,48)	-	156	79,09 (15,05)	-	
26 Wochen	140/146	75,06 (15,22)/76,42 (15,05)	-2,29 (0,26)/-2,51 (0,25)	156	78,03 (15,08)	-1,17 (0,24)	-1,12 [-1,81; -0,43]; 0,001/ -1,35 [-2,03; -0,67]; < 0,001
52 Wochen	140/146	74,96 (15,29)/76,50 (15,21)	-2,50 (0,32)/-2,52 (0,31)	156	77,91 (14,98)	-1,37 (0,30)	-1,13 [-1,97; -0,30]; 0,008/ -1,15 [-1,97; -0,32]; 0,006
104 Wochen	140/146	75,29 (15,11)/76,79 (15,26)	-1,94 (3,75)/-2,04 (3,88)	156	77,86 (15,19)	-1,23 (3,96)	-0,78 [-1,71; 0,16]; 0,103/ -0,82 [-1,74; 0,10]; 0,082
[°] + Metformin LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.80.; post-hoc Analysen (27), Tabelle DE.2.6.2.1.							

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert BMI: < medianer BMI und $\geq$ medianer BMI

	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299			Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300			
	< medianer BMI			< medianer BMI			
Ausgangswert	153	83,00 (12,58)	-	146	81,92 (12,45)	-	-
26 Wochen	144	80,56 (12,43)	-2,71 (0,29)	132	79,23 (12,55)	-2,69 (0,30)	-0,02 [-0,84; 0,80]; 0,959
	$\geq$ medianer BMI			$\geq$ medianer BMI			
Ausgangswert	146	105,16 (16,25)	-	154	106,14 (16,38)	-	-
26 Wochen	131	101,43 (16,85)	-2,78 (0,30)	142	102,25 (17,13)	-4,22 (0,29)	1,44 [0,63; 2,26]; < 0,001
[°] + Metformin MMRM-Analysen KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.103.							

Veränderung des Körpergewichtes – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes "Veränderung des Körpergewichtes" gab es in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 26, 52 und 104 Wochen Interaktions p-Werte $< 0,2$ für die Subgruppen: Abstammung (kaukasisch, nicht-kaukasisch (26 Wochen: $p = 0,122/52$ Wochen: $p = 0,089/104$ Wochen: $p = 0,053$).

Abstammung

Hinsichtlich der Gewichtsänderung zum Ausgangswert ergaben sich die folgenden MWD für die Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber einer Behandlung mit Sitagliptin zu allen drei Zeitpunkten für die kaukasischen Studienteilnehmer Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -1,22 [-1,88;-0,55]; $< 0,001/-2,07$ [-2,74;-1,41]; $< 0,001/52$ Wochen: -1,01 [-1,81;-0,20]; 0,014/-1,82 [-2,63; -1,01]; $< 0,001/104$ Wochen: -0,52 [-1,42;0,38]; 0,260/-1,45 [-2,35;-0,54]; 0,002 und für die nicht-kaukasischen Studienteilnehmer Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -1,12 [-1,81;-0,43]; 0,001/-1,35 [-2,03;-0,67]; $< 0,001/52$ Wochen: -1,13 [-1,97;-0,30]; 0,008/-1,15 [-1,97;-0,32]; 0,006/104 Wochen -0,78 [-1,71;0,16]; 0,103/-0,82 [-1,74;0,10]; 0,082.

Ausgehend von einem ähnlichen mittleren Körpergewicht vor Behandlungsbeginn wurde das Körpergewicht zum Zeitpunkt 26 Wochen bei den kaukasischen Patienten durchschnittlich um 2,90 kg / 3,75 kg unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg bzw. um 1,68 kg unter Sitagliptin reduziert. Nicht-kaukasische Studienteilnehmer zeigten zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich eine Reduktion des Körpergewichtes um 2,29 kg / 2,51 kg und 1,17 kg. Zum Zeitpunkt 52 Wochen konnte bei den kaukasischen Patienten durchschnittlich eine Reduktion des Körpergewichtes um 2,77 kg / 3,58 kg unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg bzw. um 1,76 kg unter Sitagliptin verzeichnet werden. Nicht-kaukasische Studienteilnehmer zeigten zum Zeitpunkt 52 Wochen durchschnittlich eine Reduktion des Körpergewichtes um 2,50 kg / 2,52 kg und 1,37 kg. Zum Zeitpunkt 104 Wochen konnte bei den kaukasischen Patienten durchschnittlich eine Reduktion des Körpergewichtes um 2,47 kg / 3,40 kg unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg bzw. um 1,95 kg unter Sitagliptin verzeichnet werden. Nicht-kaukasische Studienteilnehmer zeigten zum Zeitpunkt 104 Wochen durchschnittlich eine Reduktion des Körpergewichtes von 1,94 kg / 2,04 kg und 1,23 kg. Der Effekt war in beiden Subgruppen zu allen Zeitpunkten gleichgerichtet.

Hinsichtlich des Endpunktes "Veränderung des Körpergewichtes" gab es in der Studie AWARD-6 zum Zeitpunkt 26 Wochen einen Interaktions p-Wert $< 0,2$ für die Subgruppe: BMI Ausgangswert $< / \geq$ BMI Ausgangsmedian (26 Wochen: $p = 0,055$).

Ausgangswert des BMI

Hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichtes zum Ausgangswert ergaben sich für die Subgruppen BMI-Ausgangswert ($< \text{BMI Median}$, $\geq \text{BMI Median}$) Mittelwertdifferenzen bezogen auf die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen für Studienteilnehmer mit einem BMI-Ausgangswert $< \text{BMI-Median}$: Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: -0,02 [-0,84; 0,80]; 0,959 und für Studienteilnehmer mit einem BMI-Ausgangswert $\geq \text{BMI-Median}$: Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 1,44 [0,63; 2,26]; $< 0,001$. Ausgehend von einem ähnlichen mittleren Körpergewicht vor Behandlungsbeginn wurde das Körpergewicht zum Zeitpunkt 26 Wochen bei Patienten mit einem BMI- Ausgangswert $< \text{BMI-Median}$ durchschnittlich um 2,71 kg unter Dulaglutid 1,5 mg bzw. um 2,69 kg unter Liraglutid 1,8 mg und bei Patienten mit einem BMI Ausgangswert $\geq \text{BMI-Median}$ durchschnittlich um 2,78 kg bzw. um 4,22 kg reduziert.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht der Studie H9X-MC-GBCF, AWARD-5 für den Endpunkt „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ vom Ausgangswert bis Woche 26, 52 und 104 angegeben:

Tabelle 4–69: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“

Studie H9X-MC-GBCF, AWARD-5		Interaktion p-Wert		
Merkmal	Subgruppen	Woche 26	Woche 52	Woche 104
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,106°	p = 0,087°	p = 0,019°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,154°	p = 0,440	p = 0,405
Abstammung	(kaukasisch, nicht kaukasisch)	p = 0,594	p = 0,767	p = 0,242
Ländereffekte	(Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,099°	p = 0,174°	p = 0,004°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, $\geq$ mediane Dauer)	p = 0,343	p = 0,738	p = 0,864
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, $\geq$ medianer BMI)	p = 0,196°	p = 0,651	p = 0,575
Analysiert durch ANCOVA anhand der LOCF-Analyse				
°: p < 0,2				
ANCOVA: <i>Analysis Of Covariance</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>				
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.8.				

Für die folgenden Subgruppen der Studie AWARD-5 ist zu mindestens einem Zeitpunkt p < 0,2, daher werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ländereffekte
- Ausgangswert des BMI

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 4-70: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter: < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304		Sitagliptin [°] , N = 315				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
26 Wochen	262/267	177 (67,56)/184 (68,91)	271	155 (57,20)	1,56 [1,095; 2,219]; 0,014/ 1,66 [1,165; 2,363]; 0,005	1,18 [1,034;1,349]; 0,014/ 1,20 [1,057;1,373], 0,005	0,104 [0,022;0,185]; 0,017/ 0,117 [0,036;0,198]; 0,006
52 Wochen	262/267	200 (76,34)/206 (77,15)	271	185 (68,27)	1,50 [1,023; 2,199]; 0,038/ 1,57 [1,070; 2,304]; 0,021	1,12 [1,006;1,243]; 0,038/ 1,13 [1,018;1,254]; 0,021	0,081 [0,005;0,156]; 0,047/ 0,089 [0,014;0,164]; 0,027
104 Wochen	262/267	220 (83,97)/231 (86,52)	271	204 (72,28)	1,72 [1,119; 2,645]; 0,013/ 2,11 [1,348; 3,294]; $< 0,001$	1,12 [1,023;1,216]; 0,013/ 1,15 [1,058;1,249]; $< 0,001$	0,087 [0,019;0,155]; 0,017/ 0,112 [0,047;0,178]; 0,001
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
26 Wochen	40/37	27 (67,50)/24 (64,86)	44	30 (68,18)	0,97 [0,388; 2,424]; 0,947/ 0,86 [0,341; 2,175]; 0,752	0,99 [0,737; 1,330]; 0,947/ 0,95 [0,697; 1,299]; 0,752	-0,007 [-0,207; 0,193]; 1,000/ -0,033 [-0,240; 0,173]; 0,937
52 Wochen	40/37	31 (77,50)/27 (72,97)	44	34 (77,27)	1,01 [0,364; 2,820]; 0,980/ 0,79 [0,289; 2,184]; 0,655	1,00 [0,796; 1,264]; 0,980/ 0,94 [0,733; 1,217]; 0,655	0,002 [-0,177; 0,181]; 1,000/ -0,043 [-0,232; 0,146]; 0,851
104 Wochen	40/37	35 (87,50)/28 (75,68)	44	38 (86,36)	1,11 [0,310; 3,946]; 0,877/ 0,49 [0,157; 1,540]; 0,217	1,01 [0,858; 1,196]; 0,877/ 0,88 [0,705; 1,089]; 0,217	0,011 [-0,133; 0,156]; 1,000/ -0,107 [-0,278; 0,065]; 0,344
[°] + Metformin LOCF-Analysen ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.108.-14.110.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.2.6.3.2.							

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich/männlich

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304		Sitagliptin [°] , N = 315				
	weiblich		weiblich				
26 Wochen	168/158	115 (68,45)/119 (75,32)	164	98 (59,76)	1,46 [0,931; 2,294]; 0,099/ 2,05 [1,275; 3,313]; 0,003	1,15 [0,974; 1,347]; 0,099/ 1,26 [1,080; 1,470]; 0,003	0,087 [-0,016; 0,190]; 0,124/ 0,156 [0,055; 0,256]; 0,004
	männlich		männlich				
26 Wochen	134/146	89 (66,42)/89 (60,96)	151	87 (57,62)	1,45 [0,898; 2,357]; 0,127/ 1,15 [0,723; 1,823]; 0,558	1,15 [0,961; 1,383]; 0,127/ 1,06 [0,876; 1,278]; 0,558	0,088 [-0,024; 0,200]; 0,160/ 0,033 [-0,078; 0,145]; 0,640
[°] + Metformin LOCF-Analysen ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.105.-14.107.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.2.6.3.1.							

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ländereffekte: Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexico, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315				
	Deutschland		Deutschland				
26 Wochen	31/31	24 (77,42)/26 (83,87)	28	19 (67,86)	1,62 [0,511; 5,163]; 0,409/ 2,46 [0,711; 8,537]; 0,149	1,14 [0,830; 1,565]; 0,409/ 1,24 [0,917; 1,665]; 0,149	0,096 [-0,132; 0,323]; 0,595/ 0,160 [-0,056; 0,376]; 0,255
52 Wochen	31/31	28 (90,32)/29 (93,55)	28	23 (82,14)	2,03 [0,438; 9,407]; 0,359/ 3,15 [0,560; 17,758]; 0,176	1,10 [0,893; 1,353]; 0,359/ 1,14 [0,936; 1,385]; 0,176	0,082 [-0,094; 0,258]; 0,592/ 0,114 [-0,052; 0,280]; 0,342
104 Wochen	31/31	31 (100,00)/31 (100,00)	28	24 (85,71)	11,57 [0,594; 225,338]; 0,029/ 11,57 [0,594; 225,338]; 0,029	1,17 [1,003; 1,357]; 0,029/ 1,17 [1,003; 1,357]; 0,029	0,143 [0,013; 0,272]; 0,097/ 0,143 [0,013; 0,272]; 0,097
	Frankreich		Frankreich				
26 Wochen	14/12	10 (71,43)/5 (41,67)	12	8 (66,67)	1,25 [0,236; 6,633]; 0,793/ 0,36 [0,068; 1,879]; 0,219	1,07 [0,637; 1,801]; 0,793/ 0,63 [0,287; 1,363]; 0,219	0,048 [-0,309; 0,404]; 1,000/ -0,250 [-0,636; 0,136]; 0,413
52 Wochen	14/12	11 (78,57)/6 (50,00)	12	9 (75,00)	1,22 [0,197; 7,594]; 0,829/ 0,33 [0,059; 1,877]; 0,206	1,05 [0,684; 1,604]; 0,829/ 0,67 [0,347; 1,281]; 0,206	0,036 [-0,290; 0,362]; 1,000/ -0,250 [-0,624; 0,124]; 0,239
104 Wochen	14/12	12 (85,71)/9 (75,00)	12	11 (91,67)	0,55 [0,043; 6,889]; 0,636/ 0,27 [0,024; 3,093]; 0,273	0,94 [0,711; 1,229]; 0,636/ 0,82 [0,566; 1,183]; 0,273	-0,060 [-0,300; 0,181]; 1,000/ -0,167 [-0,457; 0,124]; 0,584
	Indien		Indien				
26 Wochen	29/27	16 (55,17)/14 (51,85)	28	12 (42,86)	1,64 [0,576; 4,675]; 0,352/ 1,44 [0,496; 4,157]; 0,504	1,29 [0,751; 2,207]; 0,352/ 1,21 [0,690; 2,121]; 0,504	0,123 [-0,134; 0,381]; 0,506/ 0,090 [-0,173; 0,353]; 0,691
52 Wochen	29/27	22 (75,86)/18 (66,67)	28	20 (71,43)	1,26 [0,386; 4,097]; 0,704/ 0,80 [0,254; 2,516]; 0,702	1,06 [0,778; 1,450]; 0,704/ 0,93 [0,654; 1,331]; 0,702	0,044 [-0,184; 0,273]; 0,937/ -0,048 [-0,292; 0,197]; 0,928
104 Wochen	29/27	25 (86,21)/21 (77,78)	28	25 (89,29)	0,75 [0,152; 3,701]; 0,723/ 0,42 [0,093; 1,887]; 0,249	0,97 [0,795; 1,172]; 0,723/ 0,87 [0,686; 1,106]; 0,249	-0,031 [-0,201; 0,139]; 1,000/ -0,115 [-0,309; 0,079]; 0,430
	Kanada		Kanada				

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315				
26 Wochen	11/13	9 (81,82)/12 (92,31)	12	9 (75,0)	1,50 [0,200; 11,236]; 0,692/ 4,00 [0,355; 45,100]; 0,238	1,09 [0,710; 1,676]; 0,692/ 1,23 [0,857; 1,768]; 0,238	0,068 [-0,266; 0,403]; 1,000/ 0,173 [-0,112; 0,458]; 0,527
52 Wochen	11/13	10 (90,91)/12 (92,31)	12	10 (83,33)	2,00 [0,155; 25,755]; 0,590/ 2,40 [0,189; 30,520]; 0,490	1,09 [0,796; 1,494]; 0,590/ 1,11 [0,822; 1,492]; 0,490	0,076 [-0,195; 0,347]; 1,000/ 0,090 [-0,166; 0,346]; 0,941
104 Wochen	11/13	11 (100,00)/13 (100,00)	12	11 (91,67)	3,00 [0,110; 81,609]; 0,328/ 3,52 [0,130; 95,086]; 0,288	1,09 [0,920; 1,294]; 0,328/ 1,09 [0,920; 1,294]; 0,288	0,083 [-0,073; 0,240]; 1,000/ 0,083 [-0,073; 0,240]; 0,967
Korea		Korea					
26 Wochen	25/27	18 (72,00)/20 (74,07)	31	16 (51,61)	2,41 [0,785; 7,402]; 0,120/ 2,68 [0,881; 8,146]; 0,079	1,40 [0,917; 2,122]; 0,120/ 1,44 [0,955; 2,157]; 0,079	0,204 [-0,045; 0,453]; 0,201/ 0,225 [-0,017; 0,466]; 0,137
52 Wochen	25/27	19 (76,00)/20 (74,07)	31	22 (70,97)	1,30 [0,390; 4,308]; 0,672/ 1,17 [0,367; 3,723]; 0,792	1,07 [0,782; 1,467]; 0,672/ 1,04 [0,760; 1,433]; 0,792	0,050 [-0,181; 0,282]; 0,905/ 0,031 [-0,199; 0,261]; 1,000
104 Wochen	25/27	22 (88,00)/22 (81,48)	31	24 (77,42)	2,14 [0,491; 9,312]; 0,304/ 1,28 [0,355; 4,640]; 0,703	1,14 [0,895; 1,443]; 0,304/ 1,05 [0,810; 1,367]; 0,703	0,106 [-0,089; 0,300]; 0,499/ 0,041 [-0,167; 0,248]; 0,955
Mexiko		Mexiko					
26 Wochen	30/32	14 (46,67)/22 (68,75)	35	18 (51,43)	0,83 [0,311; 2,195]; 0,702/ 2,08 [-0,765; 5,643]; 0,149	0,91 [0,550; 1,496]; 0,702/ 1,34 [0,898; 1,990]; 0,149	-0,048 [-0,291; 0,196]; 0,893/ 0,173 [-0,057; 0,404]; 0,232
52 Wochen	30/32	17 (56,67)/24 (75,0)	35	21 (60,00)	0,87 [0,324; 2,345]; 0,786/ 2,00 [0,702; 5,702]; 0,192	0,94 [0,625; 1,428]; 0,786/ 1,04 [0,760; 1,433]; 0,702	-0,033 [-0,274; 0,207]; 0,985/ 0,150 [-0,071; 0,371]; 0,296
104 Wochen	30/32	19 (63,33)/27 (84,38)	35	24 (68,57)	0,79 [0,283; 2,217]; 0,656/ 2,48 [0,752; 8,148]; 0,130	0,92 [0,649; 1,314]; 0,656/ 1,23 [0,940; 1,611]; 0,130	-0,052 [-0,283; 0,179]; 0,856/ 0,158 [-0,041; 0,357]; 0,219

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315				
	Polen		Polen				
26 Wochen	23/20	17 (73,91)/14 (70,00)	23	9 (39,13)	4,41 [1,260; 15,414]; 0,017/ 3,63 [1,018; 12,940]; 0,043	1,89 [1,074; 3,322]; 0,017/ 1,79 [0,997; 3,211]; 0,043	0,348 [0,080; 0,616]; 0,037/ 0,309 [0,026; 0,592]; 0,086
52 Wochen	23/20	19 (82,61)/15 (75,00)	23	12 (52,17)	4,35 [1,125; 16,854]; 0,028/ 2,75 [0,748; 10,105]; 0,122	1,58 [1,026; 2,443]; 0,028/ 1,25 [0,893; 1,750]; 0,192	0,304 [0,048; 0,561]; 0,059/ 0,228 [-0,050; 0,507]; 0,219
104 Wochen	23/20	20 (86,96)/16 (80,00)	23	13 (56,52)	5,13 [1,183; 22,238]; 0,022/ 3,08 [0,781; 12,123]; 0,101	1,54 [1,040; 2,276]; 0,022/ 1,42 [0,930; 2,154]; 0,101	0,304 [0,059; 0,549]; 0,049/ 0,235 [-0,033; 0,503]; 0,189
	Puerto Rico		Puerto Rico				
26 Wochen	5/12	5 (100,00)/10 (83,33)	10	6 (60,00)	7,62 [0,331; 2,195]; 0,702/ 3,33 [0,462; 24,052]; 0,221	1,67 [1,005; 2,765]; 0,099/ 1,39 [0,789; 2,446]; 0,221	0,400 [0,096; 0,704]; 0,302/ 0,233 [-0,136; 0,603]; 0,458
52 Wochen	5/12	5 (100,00)/10 (83,33)	10	8 (80,00)	3,24 [0,129; 80,992]; 0,283/ 1,25 [0,143; 10,940]; 0,840	1,25 [0,917; 1,704]; 0,283/ 1,44 [0,902; 2,291]; 0,122	0,200 [-0,048; 0,561]; 0,059/ 0,033 [-0,292; 0,359]; 1,000
104 Wochen	5/12	5 (100,00)/11 (91,67)	10	10 (100,00)	n. b./ 0,37 [0,013; 9,979]; 0,350	n. b./ 0,92 [0,773; 1,087]; 0,350	n. b./ -0,083 [-0,240; 0,073]; 1,000
	Rumänien		Rumänien				
26 Wochen	4/7	2 (50,00)/3 (42,86)	8	0 (0,00)	17,00 [0,655; Inf]; 0,091/ 13,22 [0,774; Inf]; 0,077	27,11 [1,242; 591,961]; 0,091 [#] / 12,18 [1,051; 141,169]; 0,077 [#]	0,500 [-0,162; 0,932]; 0,171/ 0,429 [-0,106; 0,816]; 0,155
52 Wochen	4/7	2 (50,00)/5 (71,43)	8	1 (12,50)	7,00 [0,397; 123,347]; 0,157/ 17,50 [1,223; 250,357]; 0,618	4,00 [0,500; 31,981]; 0,157/ 5,71 [0,861; 37,912]; 0,020	0,375 [-0,166; 0,448]; 0,788/ 0,589 [0,184; 0,995]; 0,873
104 Wochen	4/7	2 (50,00)/7 (100,00)	8	3 (37,50)	1,67 [0,147; 18,874]; 0,679/ 23,57 [0,999; 556,078]; 0,010	1,33 [0,354; 5,026]; 0,679/ 2,67 [1,090; 6,524]; 0,010	0,125 [-0,469; 0,719]; 1,000/ 0,625 [0,290; 0,960]; 0,044

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315				
	Russland		Russland				
26 Wochen	18/21	5 (27,78)/6 (28,57)	17	6 (35,29)	0,71 [0,168; 2,955]; 0,632/ 0,73 [0,186; 2,895]; 0,658	0,79 [0,294; 2,106]; 0,632/ 0,81 [0,318; 2,059]; 0,658	-0,075 [-0,382; 0,232]; 0,558/ -0,067 [-0,365; 0,231]; 0,926
52 Wochen	18/21	5 (27,78)/7 (33,33)	17	7 (41,18)	0,55 [0,134; 2,257]; 0,404/ 0,71 [0,190; 2,688]; 0,618	0,67 [0,264; 1,722]; 0,404/ 0,81 [0,353; 1,856]; 0,618	-0,134 [-0,446; 0,178]; 0,632/ -0,078 [-0,387; 0,230]; 0,873
104 Wochen	18/21	8 (44,44)/8 (38,10)	17	8 (47,06)	0,90 [0,238; 3,406]; 0,877/ 0,69 [0,189; 2,533]; 0,578	0,94 [0,459; 1,944]; 0,877/ 0,81 [0,385; 1,701]; 0,578	-0,026 [-0,356; 0,304]; 1,000/ -0,090 [-0,405; 0,226]; 0,821
	Spanien		Spanien				
26 Wochen	11/10	7 (63,64)/6 (60,00)	11	5 (45,45)	2,10 [0,381; 11,589]; 0,392/ 1,80 [0,318; 10,201]; 0,505	1,40 [0,638; 3,074]; 0,392/ 1,32 [0,580; 3,002]; 0,505	0,182 [-0,227; 0,591]; 0,669/ 0,145 [-0,277; 0,568]; 0,819
52 Wochen	11/10	10 (90,91)/8 (80,00)	11	5 (45,45)	12,00 [1,118; 128,836]; 0,022/ 4,80 [0,682; 33,798]; 0,104	2,00 [1,020; 3,923]; 0,022/ 1,76 [0,859; 3,608]; 0,104	0,455 [0,115; 0,794]; 0,067/ 0,345 [-0,039; 0,730]; 0,239
104 Wochen	11/10	10 (90,91)/8 (80,00)	11	5 (45,45)	12,00 [1,118; 128,836]; 0,022/ 4,80 [0,682; 33,798]; 0,104	2,00 [1,020; 3,923]; 0,022/ 1,76 [0,859; 3,608]; 0,104	0,455 [0,115; 0,794]; 0,067/ 0,345 [-0,039; 0,730]; 0,239
	Taiwan		Taiwan				
26 Wochen	18/19	14 (77,78)/15 (78,95)	20	18 (90,00)	0,39 [0,062; 2,438]; 0,302/ 0,42 [0,067; 2,599]; 0,339	0,86 [0,649; 1,151]; 0,302/ 0,88 [0,667; 1,154]; 0,339	-0,122 [-0,355; 0,111]; 0,558/ -0,111 [-0,336; 0,115]; 0,608
52 Wochen	18/19	15 (83,33)/17 (89,47)	20	19 (95,00)	0,26 [0,025; 2,793]; 0,242/ 0,45 [0,037; 5,385]; 0,517	0,88 [0,697; 1,104]; 0,242/ 0,94 [0,783; 1,132]; 0,517	-0,117 [-0,314; 0,080]; 0,522/ -0,055 [-0,223; 0,113]; 0,963
104 Wochen	18/19	17 (94,44)/18 (94,74)	20	19 (95,00)	0,89 [0,052; 15,437]; 0,939/ 0,95 [0,055; 16,309]; 0,970	0,99 [0,855; 1,156]; 0,939/ 1,00 [0,862; 1,154]; 0,970	-0,006 [-0,148; 0,137]; 1,000/ -0,003 [-0,141; 0,136]; 1,000

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304		Sitagliptin [°] , N = 315				
	Vereinigte Staaten von Amerika		Vereinigte Staaten von Amerika				
26 Wochen	83/73	63 (75,90)/55 (75,34)	80	59 (73,75)	1,12 [0,552; 2,276]; 0,751/ 1,09 [0,525; 2,254]; 0,821	1,03 [0,861; 1,230]; 0,751/ 1,02 [0,849; 1,229]; 0,821	0,022 [-0,112; 0,155]; 0,892/ 0,016 [-0,122; 0,154]; 0,968
52 Wochen	83/73	68 (81,93)/62 (84,93)	80	62 (77,50)	1,32 [0,611; 2,833]; 0,482/ 1,64 [0,715; 3,747]; 0,241	1,06 [0,905; 1,235]; 0,482/ 1,10 [0,941; 1,277]; 0,241	0,044 [-0,079; 0,168]; 0,611/ 0,074 [-0,049; 0,197]; 0,335
104 Wochen	83/73	73 (87,95)/68 (93,15)	80	65 (81,25)	1,68 [0,708; 4,010]; 0,235/ 3,14 [1,079; 9,129]; 0,029	1,08 [0,949; 1,235]; 0,235/ 1,15 [1,015; 1,296]; 0,029	0,067 [-0,044; 0,178]; 0,332/ 0,119 [0,016; 0,222]; 0,052
[°] + Metformin LOCF-Analysen ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.120.-14.122.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.2.6.3.4.							

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert BMI: < medianer BMI und $\geq$ medianer BMI

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 302/304		Sitagliptin [°] , N = 315				
	< medianer BMI		< medianer BMI				
26 Wochen	140/130	92 (65,71)/91 (70,00)	145	75 (51,72)	1,79 [1,110; 2,883]; 0,017/ 2,18 [1,325; 3,579]; 0,002	1,27 [1,043; 1,548]; 0,017/ 1,35 [1,115; 1,642]; 0,002	0,140 [0,027; 0,253]; 0,023/ 0,183 [0,070; 0,296]; 0,003
	$\geq$ medianer BMI		$\geq$ medianer BMI				
26 Wochen	162/174	112 (69,14)/117 (67,24)	170	110 (64,71)	1,22 [0,773; 1,932]; 0,391/ 1,12 [0,717; 1,749]; 0,620	1,07 [0,918; 1,243]; 0,391/ 1,04 [0,893; 1,210]; 0,620	0,044 [-0,057; 0,145]; 0,459/ 0,025 [-0,075; 0,125]; 0,702
[°] + Metformin LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.114.; <i>post-hoc</i> Analysen (27), Tabelle DE.2.6.3.3.							

Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes "Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis" gab es in der Studie AWARD-5 Interaktions p-Werte $< 0,2$ für die Subgruppen:

- Alter (26 Wochen: $p = 0,106$ /52 Wochen: $p = 0,087$ /104 Wochen: $p = 0,019$),
- Geschlecht (26 Wochen: $p = 0,154$ /52 Wochen: $p = 0,440$ /104 Wochen: $p = 0,405$),
- Ländereffekte (26 Wochen: $p = 0,099$ /52 Wochen: $p = 0,174$ /104 Wochen: $p = 0,004$)
- Ausgangswert des BMI (26 Wochen: $p = 0,196$ /52 Wochen: $p = 0,651$ /104 Wochen: $p = 0,575$).

Alter

Hinsichtlich des Alters (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ergab sich bis zu allen drei Zeitpunkten ein Interaktions p-Wert $< 0,2$. Dabei ergaben sich für die Anteile der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) für die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bzw. die Behandlung mit Sitagliptin für die Studienteilnehmer < 65 Jahre folgende OR für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,56 [1,095; 2,219]; 0,014/1,66 [1,165; 2,363]; 0,005/52 Wochen: 1,50 [1,023; 2,199]; 0,038/1,57 [1,070; 2,304]; 0,021/104 Wochen: 1,72 [1,119; 2,645]; 0,013/2,11 [1,348; 3,294]; $< 0,001$. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde für 67,6 % / 68,9 % und 57,2 % der Patienten < 65 Jahre mindestens ein UE unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg und Sitagliptin dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde für 76,3 % / 77,2 % und 68,3 % und bis zum Zeitpunkt 104 Wochen 84,0 % / 86,5 % und 72,3 % der Patienten < 65 Jahre mindestens ein UE dokumentiert.

Für die Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre ergaben sich bis zu den Zeitpunkten 26, 52 und 104 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE folgende OR für Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,97 [0,388; 2,424]; 0,947/0,86 [0,341; 2,175]; 0,752/52 Wochen: 1,01 [0,364; 2,820]; 0,980/0,79 [0,289; 2,184]; 0,655/104 Wochen: 1,11 [0,310; 3,946]; 0,877/0,49 [0,157; 1,540]; 0,217. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde für 67,5 % / 64,9 % und 68,2 % der Patienten ≥ 65 Jahre mindestens ein UE unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg und Sitagliptin dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde für 77,5 % / 73,0 % und 77,3 % und bis zum Zeitpunkt 104 Wochen 87,5 % / 75,7 % und 86,4 % der Patienten ≥ 65 Jahre mindestens ein UE dokumentiert. Die Effekte waren gleichgerichtet.

Geschlecht

Hinsichtlich der Subgruppen nach Geschlecht (weiblich, männlich) ergaben sich die folgenden OR für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg gegenüber Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: weiblich: 1,46 [0,931; 2,294]; 0,099/2,05 [1,275; 3,313]; 0,003/männlich: 1,45 [0,898; 2,357]; 0,127/1,15 [0,723; 1,823]; 0,558. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde für 68,5 % / 75,3 % und 59,8 % der weiblichen Patienten und 66,4 % / 61,0 % und 57,6 % der männlichen Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg und Sitagliptin mindestens ein UE dokumentiert. Die Ergebnisse waren gleichgerichtet.

Ländereffekte

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen konnte für alle Studienteilnehmer aus Deutschland unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 85,7 % der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ergaben sich für Studienteilnehmer aus Deutschland bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin die nachfolgenden Werte: OR [95 %-KI]; p-Wert: 11,57 [0,594; 225,338]; 0,029/11,57 [0,594; 225,338]; 0,029.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte für 73,9 % / 70,0 % der Studienteilnehmer aus Polen unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 39,1 % mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin ergaben sich die folgenden Werte: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,41 [1,260; 15,414]; 0,017/3,63 [1,018; 12,940]; 0,043. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen konnte für 82,6 % / 75,0 % der Studienteilnehmer aus Polen unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 52,2 % der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin ergaben sich die folgenden Werte: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,35 [1,125; 16,854]; 0,028/2,75 [0,748; 10,105]; 0,122. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen konnte für 87,0 % / 80,0 % der Studienteilnehmer aus Polen unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 56,5 % der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin ergaben sich die folgenden Werte: OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,13 [1,183; 22,238]; 0,022/3,08 [0,781; 12,123]; 0,101.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen konnte für 50,0 % / 100,0 % Studienteilnehmer aus Rumänien unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 37,5 % der Studienteilnehmer unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin ergaben sich die folgenden Ergebnisse: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,67 [0,147; 18,874]; 0,679/23,57 [0,999; 556,078]; 0,010. Dulaglutid 0,75 mg war numerisch im Nachteil.

Bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen konnte für 90,9 % / 80,0 % der Studienteilnehmer aus Spanien unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 45,5 % der Studienteilnehmer aus Spanien unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin ergaben sich die folgenden Ergebnisse: OR [95 %-KI]; p-Wert: 12,00 [1,118; 128,836]; 0,022/4,80 [0,682; 33,798]; 0,104.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen konnte für 88,0 % / 93,2 % der Studienteilnehmer aus den Vereinigten Staaten von Amerika unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und für 81,3 % der Studienteilnehmer aus den Vereinigten Staaten von Amerika unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin ergaben sich die folgenden Ergebnisse: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,68 [0,708; 4,010]; 0,235/3,14 [1,079; 9,129]; 0,029. Bezüglich der Ländereffekte waren alle Effekte gleichgerichtet.

Ausgangswert des BMI

Für die Subgruppen bezüglich BMI-Ausgangswert ($<$ BMI-Median, $\geq$ BMI-Median) ergaben sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin für Studienteilnehmer mit einem BMI-Ausgangswert $<$ BMI Median die folgende Ergebnisse: Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,79 [1,110; 2,883]; 0,017/2,18 [1,325; 3,579]; 0,002 und für Studienteilnehmer mit einem BMI Ausgangswert $\geq$ BMI-Median für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [0,773; 1,932]; 0,391/1,12 [0,717; 1,749]; 0,620. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte für 65,7 % / 70,0 % und für 51,7 % der Studienteilnehmer mit einem BMI $<$ BMI Median und für 69,1 % / 67,2 % und für 64,7 % der Studienteilnehmer mit einem BMI $\geq$ BMI-Median unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg und Sitagliptin mindestens ein UE verzeichnet werden. Der Effekt war in beiden Subpopulationen gleichgerichtet.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterschieden.

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.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT AWARD-5 (H9X-MC-GBCF) und AWARD-6 (H9X-MC-GBDE) waren Phase-III Studien für Dulaglutid in der Kombination mit Metformin und stellen den medizinischen Nutzen dieser Therapie gegenüber der Kombination aus Sitagliptin (AWARD-5) bzw. Liraglutid 1,8 mg (AWARD-6) und Metformin in Bezug auf die folgenden Endpunkte heraus:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5
- Veränderungen des Körpergewichtes, des *Body Mass Index* (BMI) bzw. des Bauchumfanges
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D/VAS
- APPADL, IW-SP

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Patienten mit ≥ 1 HypoglykämieTodesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Anzahl der Studien- und Therapieabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Morbidität

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Das Ausmaß der glykämischen Kontrolle wurde durch die Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Um ein Bild über die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der Patientenpopulation zu erhalten, wurde außerdem ermittelt, wie viele Patienten (in Prozent der Behandlungsgruppe) einen HbA_{1c}-Wert $< 7\%$ und $\leq 6,5\%$ erreichen konnten.

Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert

Die Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt 52 Wochen als primärer Endpunkt der Studie AWARD-5 erhoben.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,40 [-0,55; -0,25]; $< 0,0001$ /-0,61 [-0,75; -0,47]; $< 0,0001$), 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,47 [-0,63; -0,31]; $< 0,001$ /-0,71 [-0,87; -0,55]; $< 0,001$) und 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Sitagliptin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,39 [-0,56; -0,22]; $< 0,001$ /-0,67 [-0,84; -0,50]; $< 0,001$) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin bezüglich der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zu Gunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen) gezeigt werden. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-31).

Hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes war Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin im gesamten Studienverlauf statistisch signifikant im Vorteil.

Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt 26 Wochen als primärer Endpunkt der Studie AWARD-6 erhoben.

In der Studie AWARD-6 zeigte sich nach 26 Wochen für eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg bzw. Liraglutid 1,8 mg ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung zum Ausgangswert (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,06 [-0,19; 0,07]; 0,170). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-31).

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % und ≤ 6,5 %

In der Studie AWARD-5 war eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber einer Behandlung mit Sitagliptin zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,9 [2,0; 4,3]; < 0,001/3,8 [2,6; 5,7]; < 0,001), 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,94 [1,395; 2,687]; < 0,001/2,76 [1,986; 3,830]; < 0,001) und zum Zeitpunkt 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,80 [1,291; 2,504]; < 0,001/2,63 [1,894; 3,663]; < 0,001) bezüglich des Anteils Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % statistisch signifikant im Vorteil.

Der Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} ≤ 6,5 % war zum Zeitpunkt 26, 52 und 104 Wochen in beiden Dulaglutidgruppen statistisch signifikant höher als in der Sitagliptin-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 2,2 [1,4; 3,3]; 0,010/5,0 [3,3; 7,7]; < 0,001/52 Wochen: 1,71 [1,174; 2,496]; 0,005/3,01 [2,092; 4,322]; < 0,001/104 Wochen: 1,95 [1,287; 2,951]; 0,001/3,91 [2,635; 5,791]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 war eine Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg der mit Liraglutid 1,8 mg hinsichtlich des Patientenanteils mit einem HbA_{1c} < 7 % vergleichbar (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,02 [0,64; 1,63]; 0,925).

Der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % war zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg dem in der Liraglutid 1,8 mg Gruppe vergleichbar (Dulaglutid 1,5 mg/Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [0,81; 1,86]; 0,322).

Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Eine unzureichende glykämische Kontrolle lag gem. AWARD-5 Studienprotokoll vor, wenn eine persistierende, schwere Hyperglykämie jenseits der in Tabelle 4-14 dargestellten Grenzwerte für Nüchternblutglukose (FBG) bzw. für HbA_{1c} auftrat. Wenn diese Grenzwerte erreicht bzw. überschritten wurden, mussten die Patienten die Studie beenden, was zu einer Erhöhung der Zahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle im Vergleich zu anderen Studien beigetragen haben kann.

Insgesamt mussten 13,6 % / 11,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg und 16,2 % der Patienten unter Sitagliptin die Studie AWARD-5 aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie die Studie nach Protokoll beenden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,81 [0,521; 1,269]; 0,362/0,65 [0,409; 1,039]; 0,070).

Im gesamten Studienverlauf über 26 Wochen brach kein Patient die Studie AWARD-6 aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle (Abschnitt 4.2.5.2) ab. Demnach konnte auch kein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen berechnet werden.

Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert" wurden die Subgruppen Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität (ausschließlich in AWARD-6), Länder, Erkrankungsdauer und Ausgangswert des BMI zum *Screening*-Zeitpunkt untersucht.

Hinsichtlich des Endpunktes "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert" ergaben sich in der Studie AWARD-5 nur zum Zeitpunkt 26 Wochen Interaktions p-Werte < 0,2 für die Subgruppen:

- Alter, (26 Wochen: p = 0,101/52 Wochen: p = 0,215/104 Wochen: p = 0,703),
- Abstammung (26 Wochen: p = 0,133/52 Wochen: p = 0,200/104 Wochen: p = 0,586)
- Erkrankungsdauer (26 Wochen: p = 0,169/52 Wochen: p = 0,479/104 Wochen: p = 0,234)

Zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen waren die p-Werte > 0,2 (Tabelle 4–61).

Hinsichtlich des Endpunktes "Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert" gab es in der Studie AWARD-6 zum Zeitpunkt 26 Wochen einen Interaktions p-Wert < 0,2 für die Subgruppen: Geschlecht (26 Wochen: p = 0,029) (Tabelle 4–61).

Fazit:

In der Studie AWARD-5 wurde unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin zu allen Zeitpunkten ein statistisch signifikant niedrigerer HbA_{1c}-Wert erzielt. Entsprechend konnte unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin in dieser Studie ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % bzw. $\leq 6,5$ % erreichen.

In der Studie AWARD-6 waren Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg im Hinblick auf die HbA_{1c}-Senkung zum Ausgangswert vergleichbar. Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % bzw. $\leq 6,5$ % erreichten, zeigten sich ebenso vergleichbare Ergebnisse unter einer Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg.

Hinsichtlich der per Protokoll vorgegebenen Studienabbrüche wegen unzureichender glykämischer Kontrolle gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Dulaglutid (beide Dosierungen) und Sitagliptin. In der Studie AWARD-6 gab es in beiden Behandlungsgruppen keine Studienabbrüche wegen unzureichender glykämischer Kontrolle.

Veränderungen des Körpergewichtes, des BMI und des BauchumfangesVeränderungen des Körpergewichtes:

In der Studie AWARD-5 waren Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen gegenüber der Behandlung mit Sitagliptin bezüglich der Gewichtsveränderung statistisch signifikant im Vorteil (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -1,18 [-1,66; -0,70]; $< 0,001$ /-1,72 [-2,20; -1,24]; $< 0,001$ /52 Wochen: -1,07 [-1,65; -0,48]; $< 0,001$ /-1,50 [-2,08; -0,92]; $< 0,001$). Für den Zeitpunkt 104 Wochen war eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg numerisch und mit Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant im Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: -0,64 [-1,29; 0,01]; 0,054/-1,14 [-1,78; -0,49]; $< 0,001$). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-36).

In der Studie AWARD-6 konnte zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg bezüglich der Gewichtsveränderung zu Gunsten von Liraglutid 1,8 mg festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,17; 1,26]; 0,010). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-36).

Veränderung des Körpergewichtes – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes "Veränderung des Körpergewichtes" gab es in der Studie AWARD-5 zum Zeitpunkt 26, 52 und 104 Wochen Interaktions p-Werte $< 0,2$ für die Subgruppe: Abstammung (26 Wochen: $p = 0,122$ /52 Wochen: $p = 0,089$ /104 Wochen: $p = 0,053$) (Tabelle 4–66).

Hinsichtlich des Endpunktes "Veränderung des Körpergewichtes" gab es in der Studie AWARD-6 zum Zeitpunkt 26 Wochen einen Interaktions p-Wert $< 0,2$ für die Subgruppe: BMI Ausgangswert (26 Wochen: $p = 0,055$) (Tabelle 4–66).

Veränderungen des BMI:

In der Studie AWARD-5 war die Veränderung des BMI kein berichteter Endpunkt.

In der Studie AWARD-6 konnte zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg bezüglich der Veränderung des BMI festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: MWD kg/m^2 [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,05; 0,45]; 0,013). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung, jedoch ohne statistische Signifikanz (Tabelle 4-37).

Veränderungen des Bauchumfanges:

In der Studie AWARD-5 konnte zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD cm [95 %-KI]; p-Wert: -0,33 [-0,95; 0,29]; 0,296/-1,44 [-2,06; -0,82]; $< 0,001$), 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD cm [95 %-KI]; p-Wert: -0,59 [-1,36; 0,17]; 0,128/-1,46 [-2,23; -0,69]; $< 0,001$) und 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: MWD cm [95 %-KI]; p-Wert: -0,54 [-1,48; 0,40]; 0,256/-1,36 [-2,30; -0,42] 0,005) ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin gezeigt werden.

In der Studie AWARD-6 war die Veränderung des Bauchumfanges kein berichteter Endpunkt.

Fazit: Unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg konnte im Vergleich zu Sitagliptin eine statistisch signifikant stärkere mittlere Reduktion des Körpergewichtes erzielt werden. Im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg zeigte sich Dulaglutid 1,5 mg diesbezüglich statistisch signifikant im Nachteil. Entsprechend wurden der BMI und der Bauchumfang gegenüber Sitagliptin unter Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant und unter Dulaglutid 0,75 mg numerisch reduziert.

Kardiovaskuläre Morbidität

Insgesamt waren kardiovaskuläre Ereignisse in allen Behandlungsgruppen im Studienverlauf von AWARD-5 selten. Mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis trat bis zum Zeitpunkt 104 Wochen in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei 1,3 % / 2,0 % der Patienten und unter Sitagliptin bei 1,6 % der Patienten auf. Auf der Basis der geringen Fallzahlen ergaben sich nur numerische Unterschiede (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,83 [0,164; 3,908]; 1,000/1,25 [0,314; 5,227]; 0,769). Für 1,3 % / 2,0 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg und für 1,3 % der Patienten unter Sitagliptin wurde ein nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert. Ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis trat bei einem Patienten unter Sitagliptin und keinem bzw. einem Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg auf.

Kardiovaskuläre Ereignisse waren auch in der Studie AWARD-6 selten. Im Verlauf von 26 Wochen wurde in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 1,5 mg bei keinem Patienten und unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg bei 0,3 % der Patienten mindestens ein nicht- tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert. Die Gruppenunterschiede für Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis waren ohne statistische Signifikanz (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 1,000).

Bei insgesamt geringer Fallzahl liefern die Ergebnisse von AWARD-5 und AWARD-6 keine Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität oder eine erhöhte Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse unter Dulaglutid verglichen mit Sitagliptin und Liraglutid.

Zerebrovaskuläre Morbidität

Im Studienverlauf von AWARD-5 traten insgesamt wenige zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Innerhalb von 52 Wochen trat bei 0,99 % / 0,33 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg und bei 0,32 % der Patienten unter Sitagliptin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf. Auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen traten insgesamt wenige zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Es wurde bei 1,99 % / 0,33 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg / 1,5 mg und bei 0,63 % der Patienten unter Sitagliptin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis dokumentiert. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 3,15 [0,251; 165,910]; 0,364/1,04 [0,013; 81,602]; 1,000/104 Wochen: 3,17 [0,561; 32,324]; 0,169/0,52 [0,009; 9,979]; 1,000).

Auch in der Studie AWARD-6 traten insgesamt wenige zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Innerhalb von 26 Wochen trat bei 0,67 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei keinem Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,05 [0,289; Inf]; 0,249).

Bei insgesamt geringer Fallzahl ergeben diese Ergebnisse keinen Hinweis auf ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko oder auf eine erhöhte Anzahl zerebrovaskulärer Ereignisse für Dulaglutid im Vergleich zu Sitagliptin und Liraglutid.

Vaskuläre nichtkardiavaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität

In der Studie AWARD-5 trat innerhalb von 52 Wochen bei 6,6 % / 5,9 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg und bei 5,4 % der Patienten unter Sitagliptin mindestens ein vaskuläres Ereignis auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war bei 8,0/8,9 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 6,4 % der Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein vaskuläres Ereignis dokumentiert worden. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,24 [0,638; 2,422]; 0,522/1,10 [0,558; 2,183]; 0,778/104 Wochen: 1,27 [0,688; 2,357]; 0,441/1,44 [0,788; 2,622]; 0,234).

In der Studie AWARD-6 trat innerhalb von 26 Wochen bei 1,7 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 1,7 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein vaskuläres Ereignis auf. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,228; 4,409]; 1,000).

Bei insgesamt geringer Fallzahl zeigen diese Ergebnisse, dass eine Behandlung mit Dulaglutid nicht mit einem erhöhten vaskulären Risiko bzw. einer erhöhten Anzahl vaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Sitagliptin und Liraglutid verbunden ist.

Fazit: Bei insgesamt geringer Fallzahl liefern die Ergebnisse von AWARD-5 und AWARD-6 keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Ereignisse im Zusammenhang mit kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer oder sonstiger vaskulärer Morbidität durch eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin bzw. Liraglutid 1,8 mg.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**EQ-5D**

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich anhand der Einzelfragen des EQ-5D in der Studie AWARD-5 in Bezug auf die Dimensionen "Beweglichkeit/Mobilität", "Fähigkeit für sich selbst zu sorgen", "Allgemeine Tätigkeiten" "Schmerzen/körperliche Beschwerden" und "Angst/Niedergeschlagenheit" weder zum Zeitpunkt 52 Wochen noch zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-50).

Auch die Betrachtung des EQ-5D auf einer UK-Population basierenden Indexwerts, der europaweit akzeptiert und etabliert und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, zeigte zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-51). Auch bei der Betrachtung des EQ-5D auf einer US-Population basierenden Indexwertskonten weder zum Zeitpunkt 52 Wochen noch zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-51).

Die Betrachtung des EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score zeigte ebenfalls weder zum Zeitpunkt 52 Wochen noch zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-52).

In der Studie AWARD-6 zeigten sich anhand der Einzelfragen des EQ-5D in den Dimensionen "Beweglichkeit/Mobilität", "Fähigkeit für sich selbst zu sorgen", "Allgemeine Tätigkeiten" "Schmerzen/körperliche Beschwerden" und "Angst/Niedergeschlagenheit" zum Zeitpunkt 26 Wochen keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg (Tabelle 4-50).

Auch die Umwandlung in den auf einer UK-Population basierenden Indexwert zeigte konsistent dazu zum Zeitpunkt 26 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-51).

Die Betrachtung des EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score zeigte ebenfalls zum Zeitpunkt 26 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg (Tabelle 4-52).

Da es sich beim EQ-5D (Einzelfragen, Index und VAS) um ein krankheitsübergreifendes generisches Messinstrument handelt, erscheint die Sensitivität nicht ausreichend, um den Einfluss der Effekte krankheitsspezifischer Symptome auf die Lebensqualität zu erfassen und zu messen.

APPADL

In der Studie AWARD-5 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht anhand des APPADL erhoben.

Bezüglich des APPADL Gesamtwertes in der Studie AWARD-6 zeigten Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg nach 26 Wochen vergleichbare Ergebnisse (1,5 mg Dulaglutid/Liraglutid 1,8 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [-0,03; 0,18]; 0,1556).

IW-SP

In der Studie AWARD-5 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht anhand des IW-SP erhoben.

Auch bezüglich des IW-SP konnten in der Studie AWARD-6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden (1,5 mg Dulaglutid/Liraglutid 1,8 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,01 [-0,13; 0,12]; 0,9374).

Fazit: Unter Dulaglutid konnte insgesamt mit den verwendeten Instrumenten zur Messung der Lebensqualität gegenüber den aktiven Vergleichstherapien Sitagliptin oder Liraglutid 1,8 mg kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten Patientenpräferenzstudie, die Aspekte einer antidiabetischen und insbesondere injektablen Therapie aus Sicht der Patienten identifiziert hat, korrespondiert im Wesentlichen mit den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unterstreicht damit auch die Relevanz dieser Parameter für den Patienten.

Sicherheit/Nebenwirkungen

Hypoglykämien

Hypoglykämien (Gesamt):

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

In der Studie AWARD-5 trat weder bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,065; 1,626]; 0,224/1,17 [0,395; 3,537]; 0,809) noch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,197; 1,679]; 0,354/0,95 [0,373; 2,388]; 1,000) ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie auf.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,057; 1,332]; 0,142).

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

In der Studie AWARD-5 trat bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie auf (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,12 [0,507; 2,479]; 0,854/2,27 [1,159; 4,625]; 0,013). Nach 104 Wochen war dieser Unterschied nur noch numerisch vorhanden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,572; 1,765]; 0,987/1,57 [0,935; 2,636]; 0,086).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie auf (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [0,841; 2,987]; 0,151).

Zusammenfassung Hypoglykämien (Gesamt):

In der Studie AWARD-5 trat bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei etwa gleich vielen Patienten mindestens eine Hypoglykämie mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL auf wie unter Sitagliptin. Für Hypoglykämien mit Blutglukosewerten von ≤ 70 mg/dL war dies für 1,5 mg Dulaglutid nach 52 Wochen für signifikant und nach 104 Wochen für numerisch mehr mehr Patienten der Fall.

In der Studie AWARD-6 trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen unter Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL und ≤ 70 mg/dL bei etwa gleich vielen Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

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

In der Studie AWARD-5 trat weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,039; 2,552]; 0,451/0,62 [0,095; 3,210]; 0,725) noch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,87 [0,207; 3,451]; 1,000/0,86 [0,206; 3,428]; 1,000) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie auf.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte in der Studie AWARD-6 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,000; 0,817]; 0,061).

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

In der Studie AWARD-5 konnte nach 52 Wochen bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin beobachtet werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,422; 2,588]; 1,000/2,36 [1,123; 5,235]; 0,018). Nach 104 Wochen war dieser Behandlungsunterschied immer noch statistisch signifikant zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,11 [0,570; 2,154]; 0,763/2,01 [1,106; 3,652]; 0,020).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte in der Studie AWARD-6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,323; 3,113]; 1,000).

Zusammenfassung bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

In der Studie AWARD-5 konnte unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL zeigte sich zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin.

In der Studie AWARD-6 konnte bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen unter Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte (< 54 mg/dL und ≤ 70 mg/dL) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Asymptomatische Hypoglykämien:

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

Bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen wurde weder für Patienten der Dulaglutidgruppe noch der Sitagliptingruppe der Studie AWARD-5 eine asymptomatische Hypoglykämie mit einem cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) dokumentiert.

In der Studie AWARD-6 konnte bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 1,000).

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

Bis Woche 52 trat in der Studie AWARD-5 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie rechnerisch ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 11,67 [1,281; Inf]; 0,028/18,09 [2,318; Inf]; 0,003) auf, jedoch kann auf der Basis der geringen Fallzahl nicht von einem tatsächlichen Behandlungsunterschied ausgegangen werden. Nach 104 Wochen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mehr gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,19 [0,786; 18,489]; 0,083/3,17 [0,781; 18,363]; 0,084).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,08 [0,909; 5,060]; 0,064).

Zusammenfassung asymptotische Hypoglykämien:

In den Studien AWARD-5 und AWARD-6 konnte unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte ($< 54 \text{ mg/dL}$ und $\leq 70 \text{ mg/dL}$) bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptotischen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied für Dulaglutid im Vergleich zu Sitagliptin bzw. zu Liraglutid festgestellt werden.

Nächtliche Hypoglykämien:

Für einen Blutglukose-cut-off $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$)

In der Studie AWARD-5 konnte weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,009; 10,046]; 1,000/0,21 [0,000; 3,595]; 0,499) noch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,096; 3,232]; 0,725/0,20 [0,004; 1,848]; 0,217) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie festgestellt werden.

In der Studie AWARD-6 konnte bis zum Zeitpunkt 26 Wochen auf der Basis der sehr geringen Zahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,000; 1,716]; 0,249).

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

In der Studie AWARD-5 konnte weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [0,316; 5,263]; 0,768/2,33 [0,734; 8,640]; 0,132) noch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,37 [0,546; 3,553]; 0,527/1,47 [0,597; 3,766]; 0,409) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie festgestellt werden.

In der Studie AWARD-6 konnte bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,137; 2,836]; 0,752).

Zusammenfassung nächtliche Hypoglykämien:

In den Studien AWARD-5 und AWARD-6 konnte unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte ($< 54 \text{ mg/dL}$ und $\leq 70 \text{ mg/dL}$) bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Dulaglutid im Vergleich zu Sitagliptin oder zu Liraglutid festgestellt werden.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

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

In der Studie AWARD-5 konnte weder nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,083; 2,448]; 0,505/1,57 [0,492; 5,430]; 0,442) noch nach 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,164; 2,271]; 0,578/1,44 [0,519; 4,186]; 0,490) ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie festgestellt werden.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,063; 1,563]; 0,222).

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

In der Studie AWARD-5 konnte nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie zu Ungunsten von Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,97 [0,411; 2,261]; 1,000/2,01 [0,988; 4,251]; 0,049) nachgewiesen werden. Nach 104 Wochen konnte keine statistische Signifikanz mehr gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,425; 1,523]; 0,504/1,49 [0,853; 2,617]; 0,159).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Studie AWARD-6 bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [0,846; 3,099]; 0,142).

Zusammenfassung nicht-nächtliche Hypoglykämien:

In der Studie AWARD-5 konnte unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von $\leq$ 70 mg/dL zeigte sich zum Zeitpunkt 52 Wochen von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin ein statistisch signifikanter Nachteil, der nach 104 Wochen nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

In der Studie AWARD-6 konnte bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen unter Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte (< 54 mg/dL und $\leq$ 70 mg/dL) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Schwere Hypoglykämien:

Für einen Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) und für einen Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)

In keiner der Behandlungsgruppen beider Studien (AWARD-5/-6) traten unter Berücksichtigung beider Blutglukose-cut-offs schwere Hypoglykämien auf.

Fazit: Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg konnte unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL keine erhöhte Hypoglykämie-Inzidenz im Vergleich zu Sitagliptin festgestellt werden. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL zeigte sich für Dulaglutid 1,5 mg ein Nachteil bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (gesamt), mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie bzw. mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie. Die Hypoglykämien waren unter Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg vergleichbar häufig.

Todesfälle

In der Studie AWARD-5 kam es zu insgesamt drei Todesfällen während der Studie (104 Wochen), wovon kein Todesfall unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg, ein Todesfall unter Dulaglutid 1,5 mg und zwei Todesfälle unter Sitagliptin auftraten. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/0,52 [0,009; 9,979]; 1,000) zu.

In der Studie AWARD-6 kam es im Studienverlauf von 26 Wochen weder unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg noch unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg zu einem Todesfall.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis weder für den Zeitraum von 52 noch 104 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,98 [0,486; 1,978]; 0,957/1,64 [0,871; 3,087]; 0,123/104 Wochen: 0,73 [0,416; 1,277]; 0,268/1,19 [0,717; 1,968], 0,503).

In der Studie AWARD-6 traten bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Studienverlauf von 26 Wochen auch aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,120; 1,418]; 0,204) auf.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis im Zeitraum von 52 Wochen statistisch signifikant höher für eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und für den Zeitraum von 104 Wochen statistisch signifikant höher für eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,43 [0,997; 2,040]; 0,052/1,44 [1,006; 2,058]; 0,046/104 Wochen: 1,64 [1,090; 2,458]; 0,017/1,74 [1,151; 2,618]; 0,008).

In der Studie AWARD-6 war die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg der mit Liraglutid 1,8 mg bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE vergleichbar (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,95 [0,685; 1,327]; 0,776).

Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes "Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis" gab es in der Studie AWARD-5 Interaktionsterme mit $p < 0,2$ für die Subgruppen:

- Alter (26 Wochen: $p = 0,106/52$ Wochen: $p = 0,087/104$ Wochen: $p = 0,019$),
Geschlecht (26 Wochen: $p = 0,154/52$ Wochen: $p = 0,440/104$ Wochen: $p = 0,405$)
- Ländereffekte (26 Wochen: $p = 0,099/52$ Wochen: $p = 0,174/104$ Wochen: $p = 0,004$)
und Ausgangswert des BMI (26 Wochen: $p = 0,196/52$ Wochen:
 $p = 0,651/104$ Wochen: $p = 0,575$).

Es konnten keine statistisch signifikanten qualitativen Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen in Studie AWARD-5 festgestellt werden, die beobachteten Effekte waren rein quantitativer Natur.

Studienabbrüche wegen UE/Tod

In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann zu einer höheren Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrüchen wegen UE/Tod führen.

Insgesamt brachen innerhalb des Studienverlaufs von 104 Wochen 21,2 % / 21,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg die Studie AWARD-5 wegen eines UE/Tod und 21,3 % der Patienten unter Sitagliptin ab. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,677; 1,464]; 0,981/0,99 [0,671; 1,452]; 0,947).

Während der Studie AWARD-6 brachen innerhalb von 26 Wochen 4,4 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und 1,7 % der der Patienten unter Behandlung mit Liraglutid 1,8 mg die Studie wegen eines UE/Tod ab. Diesbezüglich konnten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,68 [0,882; 9,719]; 0,059).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, d.h. UE, die aufgrund des Wirkmechanismus oder der Darreichungsform von Dulaglutid erwartet werden, gehören Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betrafen. Solche UE wurden ergänzend zu den Daten aller unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* berücksichtigt.

Diarrhoe

In der Studie AWARD-5 konnte bis Woche 52 bezüglich des Auftretens von *Diarrhoeen* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg gegenüber Sitagliptin zu Ungunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,75 [1,695; 9,127]; < 0,001/5,75 [2,700; 16,632]; < 0,001) festgestellt werden. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,23 [1,238; 4,026]; 0,006/3,17 [1,801; 5,581]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 konnte bis zum Zeitpunkt 26 Wochen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich des Auftretens von *Diarrhoeen* festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,613; 1,643]; 0,988).

Übelkeit

Bis Woche 52 der Studie AWARD-5 konnte bezüglich des Auftretens von *Übelkeit* ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,02 [1,658; 5,497]; < 0,001/3,95 [2,201; 7,074]; < 0,001) festgestellt werden. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,39 [1,383; 4,122]; 0,001/2,96 [1,735; 5,036]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 konnte bezüglich des Auftretens von *Übelkeit* bis zum Zeitpunkt 26 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,17 [0,777; 1,755]; 0,456).

Erbrechen

In der Studie AWARD-5 konnte bezüglich des Auftretens von *Erbrechen* bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg/ 1,5 mg gegenüber Sitagliptin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,63 [1,475; 10,149]; 0,002/6,48 [2,759; 17,403]; < 0,001) festgestellt werden. Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war auch für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,49 [1,156; 5,718]; 0,015/4,31 [2,117; 9,469]; < 0,001).

In der Studie AWARD-6 konnte bezüglich des Auftretens von *Erbrechen* bis zum Zeitpunkt 26 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,83 [0,454; 1,520]; 0,547).

Appetitlosigkeit

In der Studie AWARD-5 konnte bezüglich des Auftretens von *Appetitlosigkeit* bis Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,62 [1,015; 7,589]; 0,036/4,64 [1,945; 12,725]; < 0,001). Der nachteilige Effekt für Dulaglutid war für eine Behandlungsdauer von 104 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg numerisch und für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,82 [0,771; 4,520]; 0,169/3,22 [1,487; 7,526]; 0,001).

In der Studie AWARD-6 konnte bezüglich des Auftretens von *Appetitlosigkeit* bis zum Zeitpunkt 26 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,402; 1,559]; 0,498).

Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen waren in der Studie AWARD-5 unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bei jeweils 0,0 % der Patienten und unter Sitagliptin bei 0,63 % der Patienten die Diagnose einer akuten Pankreatitis nach CEC bestätigt worden. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/0,21 [0,000; 3,595]; 0,499).

In der Studie AWARD-6 kam es im Studienverlauf zu keinem Fall von Pankreatitis.

Die Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse

In der Studie AWARD-5 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 104 für 1,7 %/1,6 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und für 1,0 % der Patienten unter Behandlung mit Sitagliptin mindestens ein die Schilddrüse betreffendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Sitagliptin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [0,337; 11,363]; 0,497/1,74 [0,335; 11,287]; 0,498) zu.

In der Studie AWARD-6 wurde bis zum Zeitpunkt Woche 26 für keinen der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und für einen der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg mindestens ein die Schilddrüse betreffendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu (Dulaglutid 1,5 mg vs. Liraglutid 1,8 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,064]; 1,000).

Fazit: Wie für die Klasse der GLP-1 RA zu erwarten war, konnte unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bezüglich der unerwünschten Ereignisse und der den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse ein nachteiliger Effekt im Vergleich zu Sitagliptin festgestellt werden. Gegenüber Liraglutid 1,8 mg zeigte Dulaglutid 1,5 mg vergleichbare Ergebnisse bezüglich aller analysierten Sicherheitsendpunkte.

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

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 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

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	<u>Injektionspen</u> ED Placebo, s. c.
H9X-CR-GBDK	nein	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)
H9X-EW-GBDL	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	<u>Part A</u> zwei von drei Dosierungen Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und Placebo (ED, s. c., gesunde Studienteilnehmer) <u>Part B</u> 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 Leberfunktionsstörung)
H9X-JE-GBCB*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,3 mg/1 mg/3 mg/6 mg, ED, s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (ED, s. c.)
H9X-JE-GBCG	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1-3x tgl. oral) <u>Glimepirid</u> Glimepirid (1-3 mg/Tag, 1-3x tgl., oral) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCL*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Gruppe 1</u> Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) <u>Gruppe 2</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) oder Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCZ	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,25 mg /0,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

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	<u>Gruppe 1</u> Periode 1 Dulaglutid (0,1 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (1,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (6,0 mg, s. c.) oder Placebo <u>Gruppe 2</u> Periode 1 Dulaglutid (0,3 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (3,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (12,0 mg, s. c.) oder Placebo
H9X-MC-GBCC*	nein	ja	abgebrochen	1 Tag	<u>Dula</u> Dulaglutid (7 oder 4 mg**, ED, s. c.) <u>Moxifloxacin</u> Moxifloxacin (400 mg, ED, oral) <u>Placebo</u> 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</u> Dulaglutid (0,05/0,3/1,0/3,0/5,0/8,0 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBCO	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	<u>Part 1</u> 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) <u>Part 2</u> 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	<u>Sequenz A:</u> 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) <u>Sequenz B</u> 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</u> Dulaglutid (0,15 mg/0,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDE AWARD-6	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) <u>Liraglutid</u> Liraglutid (0,6 mg, q. d., s. c., 7 Tage, dann 1,2 mg, q. d., s. c., 7 Tage lang, dann 1,8 mg, q. d., s. c., 7 Tage lang) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDG AWARD-8	nein	ja	laufend	24 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Glimepirid (nicht näher definiert) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.) + Glimepirid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBDI AWARD-9	nein	ja	laufend	28 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 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	<u>Part A</u> Dulaglutid (0,1 mg, ED, intravenöse Injektion) <u>Part B</u> Dulaglutid (1,5 mg, s. c. ED/0,1 mg, ED, intravenöse Injektion) <u>Part C</u> 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)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	<u>Behandlung 1</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang) <u>Behandlung 2</u> Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s. c.)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	nein	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)
* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden. ED: Einzeldosis; q. d.: <i>quaque die</i> (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); tgl.: täglich Quelle: (71)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-74 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 4-74 wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-74 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H8L-MC-IQBA*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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-GBCH*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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-GBDC AWARD-3	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Die Studie enthält die falsche Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Lispro ±Metformin/Glargin + Lispro ±Metformin). (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) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
H9X-MC-GBDJ REWIND	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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden. A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2 Quelle: (71)	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

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.

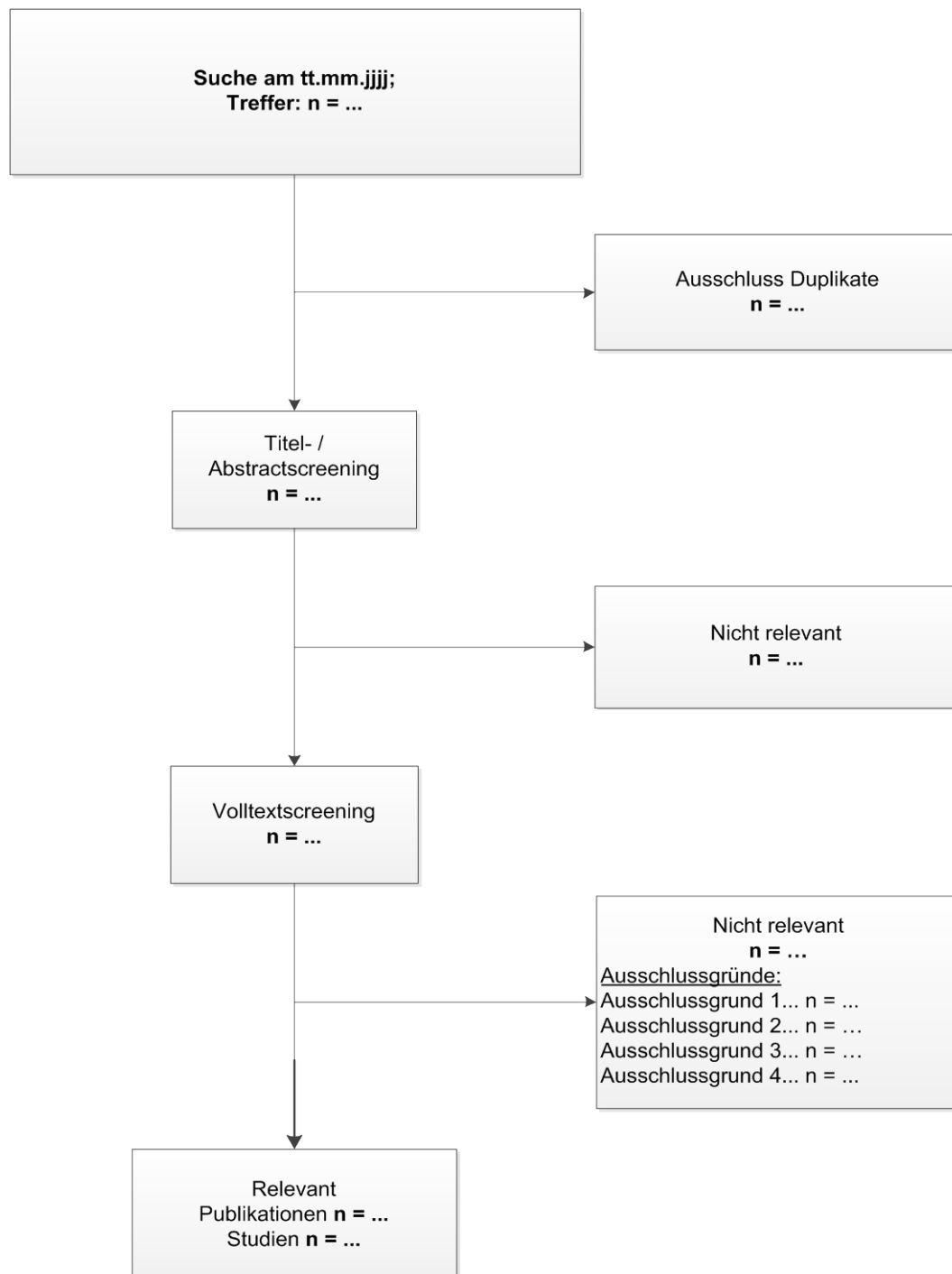


Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

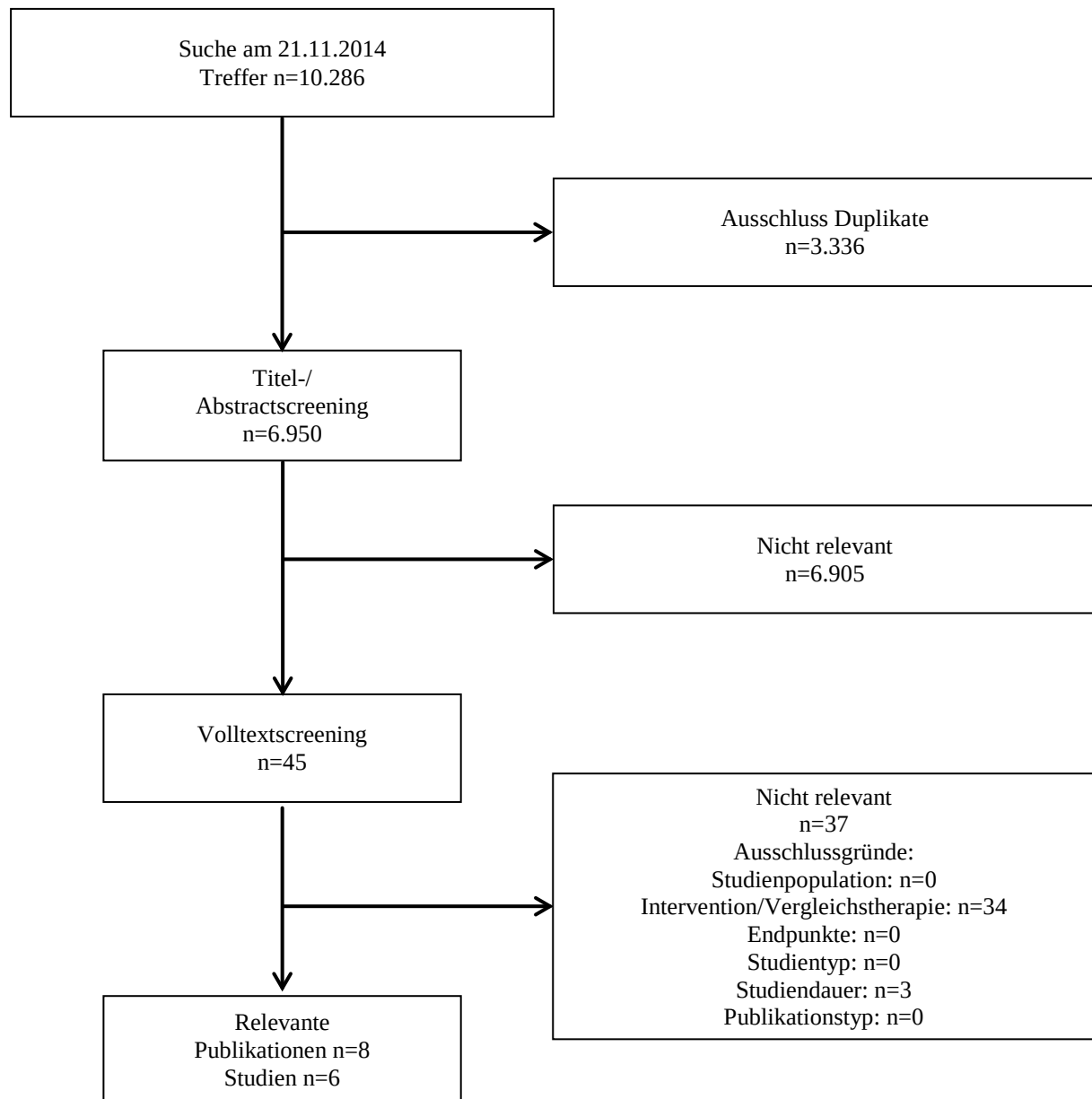


Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

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 4-74) 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-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.]

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

Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
H9X-MC-GBCF AWARD-5	<u>clinicaltrials.gov</u> (76) <u>ICTRP</u> (77) <u>EU-CTR</u> (78) <u>PharmNet.Bund</u> (79)	ja	ja	abgeschlossen
H9X-MC-GBDE AWARD-6	<u>clinicaltrials.gov</u> (80) <u>ICTRP</u> (81) <u>EU-CTR</u> (82) <u>PharmNet.Bund</u> (83)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Arechavaleta 2011	clinicaltrials.gov (90) ICTRP (91) EU-CTR (92) PharmNet.Bund (93)	nein	ja	abgeschlossen
Nauck 2007/Seck 2010	clinicaltrials.gov (94) ICTRP (95)	nein	ja	abgeschlossen
Harmony 3	clinicaltrials.gov (96)	nein	ja	abgeschlossen
Nauck 2009 LEAD-2	clinicaltrials.gov (97) ICTRP (98) EU-CTR (99) PharmNet.Bund (100)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-76 wird zum Zeitpunkt 21.11.2014 abgebildet.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) 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 0 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 4-77: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, Zulassungsstudie						
H9X-MC-GBCF AWARD-5*	ja	ja	nein	ja (20)	clinicaltrials.gov (76) ICTRP (77) EU-CTR (78) PharmNet.Bund (79)	ja (72-74)
H9X-MC-GBDE AWARD-6	ja	ja	nein	ja (70)	clinicaltrials.gov (80) ICTRP (81) EU-CTR (82) PharmNet.Bund (83)	ja (75)
placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)**						
Arechavaleta 2011	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov (90) ICTRP (91) EU-CTR (92) PharmNet.Bund (93)	ja (3)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nauck 2007/Seck 2010	nein	nein	ja	nein	<u>clinicaltrials.gov</u> (94) <u>ICTRP</u> (95)	ja (4, 5)
Harmony 3	nein	nein	ja	nein	<u>clinicaltrials.gov</u> (96)	ja (6)
Nauck 2009 LEAD-2	nein	nein	ja	nein	<u>clinicaltrials.gov</u> (97) <u>ICTRP</u> (98) <u>EU-CTR</u> (99) <u>PharmNet.Bund</u> (100)	ja (7, 101)
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 0 (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. * Die Studie war außerdem in den ersten 26 Wochen placebokontrolliert. ** Eine direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht nicht zur Verfügung, daher wird ein indirekter Vergleich herangezogen.						

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.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
H9X-MC-GBCF (AWARD-5)	RCT, nahtlose Phase-II/-III [#] , doppelblind, parallel, randomisiert Placebo-(26 Wochen) und aktivkontrolliert (104 Wochen), multizentrisch (in 111 Studienzentren in 12 Ländern)	Erwachsene (18-75 Jahre) Patienten mit T2DM, die trotz angepasster Ernährung und sportlichen Aktivitäten allein einen HbA _{1c} –Wert > 8 % und ≤ 9,5 % zu V1 hatten, oder die in Kombination mit Met als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit einem weiteren OAM oder mit einem OAM in Monotherapie einen HbA _{1c} –Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % und ein stabiles Körpergewicht für mindestens drei Monate zu V1 hatten.	<u>Randomisiert:</u> <u>Stadium 1</u> <u>(Phase-II-Teil der</u> <u>Studie)</u> <u>(Phase-II-Teil der</u> <u>Studie)</u> [#] : n = 230 Dula 0,25 mg: n = 24 Dula 0,5 mg: n = 25 Dula 0,75 mg: n = 21 Dula 1,0 mg: n = 10 Dula 1,5 mg: n = 25 Dula 2,0 mg: n = 30 Dula 3,0 mg: n = 15 Sita 100 mg: n = 42 Placebo/Sita: n = 38 <u>Stadium 2</u> <u>(Phase-III-Teil der</u> <u>Studie)</u> [#] : n = 972 Dula 0,75 mg: n = 281 Dula 1,5 mg: n = 279 Sita 100 mg: n = 273 Placebo/Sita: n = 139	<i>Lead-in</i> Phase, 11 Wochen Behandlungsphase, 104 Wochen <i>Follow-up</i> Phase, 4 Wochen	International (Deutschland, Frankreich, Kanada, Indien, Mexico, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika). 10/2008 – 07/2012	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Nebenwirkungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	RCT, Phase-III, open-label, parallel, aktivkontrolliert (26 Wochen), multizentrisch (in 62 Studienzentren in 10 Ländern)	Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und sportlichen Aktivitäten, die Met als Monotherapie (≥ 3 Monate stabile Dosierung von $\geq$ 1.500 mg/Tag) bekamen und einen HbA _{1c} -Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10,0\%$ zu V1 hatten.	<u>Randomisiert:</u> n = 599 Dula 1,5 mg: n = 299 Lira 1,8 mg: n = 300	<i>Screening und Lead-in</i> Phase, 2 Wochen Behandlungsphase, 26 Wochen <i>Follow-up</i> Phase, 4 Wochen	International (Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika). 07/2012 – 11/2013	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung in Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert Veränderungen des Körpergewichtes und des <i>Body Mass Index</i> (BMI) Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Nebenwirkungen
Arechavaleta 2011	RCT, Phase-III, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene T2DM Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, mind. 12 Wo. mit stabiler Met Dosis ≥ 1.500 mg, Diät und sportlicher Betätigung behandelt wurden. HbA _{1c} $\geq 6,5$ und $\leq 9,0\%$	<u>Randomisiert:</u> n = 1035 Sita: n = 516 Glim: n = 519	Behandlungsphase, 30 Wochen	k. A.	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung in Woche 30 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Patienten mit HbA _{1c} $< 7,0$ und $< 6,5\%$ Veränderungen des Körpergewichtes Sicherheit/Nebenwirkungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nauck 2007/ Seck 2010	RCT, Phase-III, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit T2DM ohne OAM-Therapie, unter einem OAM in Monotherapie oder unter Met in Kombination mit einem OAM	<u>Randomisiert:</u> n = 1172 Sita: n = 588 Glipizid: n = 584	<i>Lead-in Phase,</i> Patienten die breits Metformin ≥ 1.500 mg/Tag erhielten und einen HbA _{1c} ≥ 6,5 und ≤ 10 % aufwiesen durchliefen direkt eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo Behandlung vor der Randomisierung. Patienten, die kein OAM oder ein OAM, das nicht Met (≥ 1500 mg/d) war oder Met in Kombination mit einem anderem OAM erhielten durchliefen wenigsten 8 Wo. eine Met Titrations- und dosisstabilisierungsphase und begannen die 2-wöchige Placebo Behandlung, wenn der HbA _{1c} ≥ 6,5 und ≤ 10%. Behandlungsphase, 104 Wochen	k. A.	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA _{1c} zum Zeitpunkt 104 Wochen zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges Sicherheit/Nebenwirkungen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Harmony 3	RCT, Phase-III, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit T2DM HbA _{1c} 7,0 - 11,0 % (vorherige Metformin-Therapie ≥1.500 mg/Tag für ≥3 Monate)	<u>Randomisiert</u> n = 1049 Sita: n = 313 Glim: n = 317	<i>Screening/Run-In</i> 4 Wochen Behandlungsphase 156 Wochen Post-Treatment <i>Follow-Up</i>	k. A.	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA _{1c} zum Zeitpunkt 104 Wochen zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Veränderung des HbA _{1c} Veränderungen des Körpergewichtes Sicherheit/Nebenwirkungen
LEAD-2 (Nauck 2009)	RCT, Phase-III, doppelblind (26 Wochen, danach <i>open-label</i>), parallel, aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit T2DM HbA _{1c} 7,0 - 11,0 % (vorherige OAM-Therapie ≥3 Monate) oder 7,0 - 10,0 % (vorherige kombinierte OAM-Therapie ≥3 Monate) BMI ≤ 40 kg/m ²	<u>Randomisiert:</u> n = 1091 0,6 mg Lira: n = 242 1,2 mg Lira: n = 241 1,8 mg Lira: n = 242 Glim: n = 244 Met: n = 122	<i>Lead-in</i> Phase, 3-wöchige Met Titration auf 2000 mg/d danach 3-wöchige Erhaltung der Met Dosis Behandlungsphase, 26 Wochen Verlängerte Behandlungsphase, 104 Wochen	k. A.	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA _{1c} zum Zeitpunkt 104 Wochen zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Veränderungen des Körpergewichtes Sicherheit/Nebenwirkungen
* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale respektive zerebrale Ereignisse Dula: Dulaglutid, Glim: Glimepirid, k. A.: keine Angaben, Lira: Liraglutid, Met: Metformin, Nüchternplasmaglukose (FPG), Nüchternserumglukose (FSG); Sita: Sitagliptin, HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, OAM: orale antidiabetische Medikation; SOC: <i>System Organ Class</i> Quelle: Studienbericht (20, 70); (3, 4, 6), Registerbericht (96).						

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Dulaglutid	Sitagliptin/Liraglutid	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
H9X-MC-GBCF AWARD-5	≥ 1.500 mg, Metformin, täglich, oral + Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg 1x wöchentlich, s. c.	≥ 1.500 mg, Metformin, täglich, oral + 100 mg Sitagliptin, 1x täglich., oral	<u>Screening: V 1</u> Durchführung der Eingangsuntersuchungen. <u>Lead-In-Phase, 11 Wochen, von V 2 – 4:</u> Die Patienten wurden angewiesen, alle OAM außer Metformin abzusetzen. Metformin (≥ 1.500 mg/Tag.) musste ab spätestens V3 eingenommen werden. Alle Patienten wurden auf die minimal benötigte Met-Dosierung (≥ 1.500 mg) eingestellt <u>Behandlungsphase, 104 Wochen, von V 4 – 16:</u> Beibehaltung der in der <i>Lead-in</i> Phase etablierten OAM Therapie. Dulaglutid Injektionen erfolgten erstmals an V 4. Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich subkutan injiziert. <u>Follow-Up Phase, 4 Wochen, V 17 (LV30)</u>
H9X-MC-GBDE AWARD-6	≥ 1.500 mg, Metformin, 1x täglich, oral + 1,5 mg Dulaglutid, 1x wöchentlich., s. c.	≥ 1.500 mg, Metformin, 1x täglich, oral + 1,8 mg Liraglutid, 1x täglich, s. c.	<u>Screening/Lead-In-Phase: V 1 – V 3</u> Durchführung der Eingangsuntersuchungen. <u>Behandlungsphase, 26 Wochen, von V 3 – 10:</u> Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich subkutan injiziert. <u>Liraglutid-Titration</u> Initiation: 0,6 mg Liraglutid, s. c. für 1 Woche Erhöhung: 1,2 mg Liraglutid, s. c. für 1 Woche Final: 1,8 mg Liraglutid, s. c., bis zum Ende der Behandlungsphase <u>Follow-Up Phase, 4 Wochen, V 17 (LV30)</u> Die Wahl des Behandlungsregimes wurde durch die behandelnde Person vorgeschlagen, wobei GLP-1 Rezeptoragonisten und DPP-IV Inhibitoren ausgeschlossen wurden.

Studie	Metformin + Sulfonylharnstoff	Sitagliptin/Liraglutid	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Arechavaleta 2011	≥ 1.500 mg Metformin, täglich, oral + 1-6 mg Glimepirid, täglich, oral + Sitagliptin Placebo	≥ 1.500 mg Metformin, täglich, oral + 100 mg Sitagliptin, 1x täglich, oral + Glimepirid Placebo	<u>Lead-In Phase:</u> 2-wöchige Placebo Behandlung <u>Behandlungsphase, 30. Wochen</u> Während der ersten 18 Wo. konnte die Glimepirid Dosis auf 6 mg/Tag erhöht werden; zunächst um 2 mg und dann um weitere 1 oder 2 mg (abhängig von der Blutglukosebestimmung durch die Patienten)
Nauck 2007/ Seck 2010	≥ 1.500 mg Metformin täglich, oral + 5 mg Glipizid; täglich, oral	≥ 1.500 mg Metformin täglich, oral + 100 mg Sitagliptin; 1x täglich, oral	<u>Lead-In Phase:</u> Patienten die bereits Metformin ≥ 1.500 mg/Tag erhielten und einen $HbA_{1c} \geq 6,5$ und ≤ 10 % aufwiesen durchliefen direkt eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo Behandlung vor der Randomisierung. Patienten, die kein OAM oder ein OAM, das nicht Met (≥ 1500 mg/Tag) war oder Met in Kombination mit einem anderen OAM erhielten durchliefen wenigsten 8 Wo. eine Met Titrations- und dosisstabilisierungsphase und begannen die 2-wöchige Placebo Behandlung, wenn der $HbA_{1c} \geq 6,5$ und $\leq 10\%$. <u>Behandlungsphase, 104 Wochen</u> Anpassung der Glipizid Dosierung auf 20 mg/Tag in dreiwöchigen Intervallen, wenn Blutglukose $> 6,1$ mmol/l
Harmony 3	≥ 1.500 mg Metformin täglich, oral + 100 mg Sitagliptin 1x täglich oral	≥ 1.500 mg Metformin täglich, oral + 2 – 4 mg Glim täglich; oral	<u>Lead-In Phase:</u> Patienten bekamen entweder 100 mg Sitagliptin oder 2 mg Glimepirid täglich einmal vor der Randomisierung. <u>Behandlungsphase, 156 Wochen</u> Erhaltung der Sita Dosis. Falls Patienten erhöhte FPG- oder HbA_{1c} -Werte hatten, erfolgte eine Anpassung der Glimepirid Dosis auf bis zu 4 mg pro Tag.
LEAD-2 (Nauck 2009)	1500-2.000 mg Metformin täglich, oral + 4 mg Glimepirid; täglich, oral	1.500-2.000 mg Metformin, täglich, oral + 0,6/1,2/1,8 mg Liraglutid 1x täglich, s. c.	<u>Screening:</u> 3-wöchige Met Titration auf 1.500 – 2.000 mg/Tag, danach 3-wöchige Erhaltung der Metformin Dosis. <u>Lead-In-Phase:</u> 2-wöchige Liraglutid-Titration 3-wöchige Glimepirid Titration <u>Behandlungsphase, 26 Wochen mit 78 Wochen open-label Follow-up</u>
Met: Metformin; OAM: orale antihyperglykämische Medikamente; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); V: Visite Quelle: Studienbericht (20, 70); (3, 4, 6), Registerbericht (96).			

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (I)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m, n (%)	Abstammung Ureinwohner Australiens/Torres Strait Insulaner, n (%)	afrikanisch, n (%)	kaukasisch, n (%)	ostasiatisch, n (%)	latein- amerikanisch, n (%)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5								
Dulaglutid (0,75 mg°)	302	54,4 (10,3)	168 (55,6)/134 (44,4)	0 (0,0)	12 (4,0)	162 (53,6)	47 (15,6)	51 (16,9)
Dulaglutid (1,5 mg°)	304	53,7 (10,0)	158 (52,0)/146 (48,0)	0 (0,0)	16 (5,3)	157 (51,6)	50 (16,4)	54 (17,8)
Sitagliptin°	315	53,8 (10,3)	164 (52,1)/151 (47,9)	1 (0,3)	7 (2,2)	158 (50,2)	52 (16,5)	67 (21,3)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5 (Sensitivitätsanalyse[#])								
Dulaglutid (0,75 mg°)	238	54,7 (9,7)	128 (53,8)/110 (46,2)	0 (0,0)	10 (4,2)	130 (54,6)	36 (15,1)	38 (16,0)
Dulaglutid (1,5 mg°)	252	53,8 (10,2)	125 (49,6)/127 (50,4)	0 (0,0)	13 (5,2)	129 (51,2)	42 (16,7)	43 (17,1)
Sitagliptin°	252	54,0 (10,3)	130 (51,6)/122 (48,4)	1 (0,4)	4 (1,6)	127 (50,4)	40 (15,9)	56 (22,2)
Arechavaleta 2011								
Sitagliptin°	516	56,3 (9,7)	232 (45,0)/284 (55,0)	k. A.	6 (1,2)	297 (57,6)	109 (21,1)	k. A.
Glimepirid°	519	56,2 (10,1)	240 (46,2)/279 (53,8)	k. A.	6 (1,2)	298 (57,4)	111 (21,4)	k. A.
Nauck 2007/Seck 2010								
Sitagliptin°	588	56,8 (9,3)	252 (42,9)/336 (57,1)	k. A.	41 (7,0)	432 (73,5)	50 (8,5)	43 (7,3)
Glipizid°	584	56,6 (9,8)	226 (38,7)/358 (61,3)	k. A.	35 (6,0)	434 (74,3)	49 (8,4)	46 (7,9)
Harmony 3								
Sitagliptin	302	54,3 (9,8)	163 (54,0)/139 (46,0)	k. A.	35 (11,6)	225 (74,5)	20 (6,6)	k. A.
Glimepirid	307	54,4 (10,0)	149 (48,5)/158 (51,5)	k. A.	39 (12,7)	220 (71,7)	16 (5,2)	k. A.

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m, n (%)	Abstammung Ureinwohner Australiens/Torres Strait Insulaner, n (%)	afrikanisch, n (%)	kaukasisch, n (%)	ostasiatisch, n (%)	latein- amerikanisch, n (%)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6								
Dulaglutid (1,5 mg°)	299	56,5 (9,3)	161 (53,8)/138 (46,2)	-	21 (7,0)	256 (85,6)	-	-
Liraglutid (1,8 mg°)	300	56,8 (9,9)	151 (50,3)/149 (49,7)	-	16 (5,3)	259 (86,3)	-	-
H9X-MC-GBDE, AWARD-6 (Sensitivitätsanalyse^{##})								
Dulaglutid (1,5 mg°)	254	56,8 (9,2)	137 (53,9)/117 (46,1)	-	18 (7,1)	215 (84,6)	-	-
Liraglutid (1,8 mg°)	243	57,2 (9,7)	116 (47,7)/127 (52,3)	-	12 (4,9)	206 (84,8)	-	-
LEAD-2 (Nauck 2009)								
Liraglutid (1,8 mg°)	242	56,8 (9,4)	100 (41,0)/142 (59,0)	-	5 (2,0)	214 (88,0)	18 (7,0)*	-
Glimepirid°	242	57,3 (8,8)	103 (43,0)/139 (57,0)	-	5 (2,0)	214 (89,0)	21 (9,0)*	-
°+ Metformin * Nauck 2009 differenzierte nicht zwischen ost- und west-asiatisch. # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF11.1., <i>post hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE 2.7.1.; Studienbericht (70), Tabelle: GBDE.11.1.; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE 2.6.1.; (3-7).								

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (II)

Studie Gruppe	N	Abstammung		Ethnizität			Erkrankungs-dauer (Jahre) MW (SD)	kardiovaskuläres Risiko*	
		Urein-wohner Amerikas, n (%)	westasiatisch, n (%)	gemischt, n (%)	andere, n (%)	lateinamerikanisch, Nein/Ja, n (%)		Hypertension, Nein/Ja, n (%)	Dyslipidämie, Nein/Ja, n (%)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5									
Dulaglutid (0,75 mg°)	302	0 (0,0)	30 (9,9)	-	-	-	7,3 (4,9)	73 (24,2)/229 (75,8)	37 (12,3)/265 (87,7)
Dulaglutid (1,5 mg°)	304	0 (0,0)	27 (8,9)	-	-	-	7,0 (5,5)	90 (29,6)/214 (70,4)	46 (15,1)/258 (84,9)
Sitagliptin°	315	1 (0,3)	28 (8,9)	-	-	-	7,2 (4,9)	70 (22,2)/245 (77,8)	54 (17,1)/261 (82,9)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5 (Sensitivitätsanalyse [#])									
Dulaglutid (0,75 mg°)	238	0 (0,0)	24 (10,1)	-	-	-	7,2 (4,9)	55 (23,1)/183 (76,9)	34 (14,3)/204 (85,7)
Dulaglutid (1,5 mg°)	252	0 (0,0)	25 (9,9)	-	-	-	6,7 (5,2)	76 (30,2)/176 (69,8)	38 (15,1)/214 (84,9)
Sitagliptin°	252	0 (0,0)	23 (9,1)	-	-	-	6,8 (4,8)	59 (23,4)/193 (76,6)	44 (17,5)/208 (82,5)
Arechavaleta 2011									
Sitagliptin°	516	-	-	78 (15,1)	26 (5,0)	320 (62.0)/196 (38,0)	6,8 (4,6)	-	-
Glimepirid°	519	-	-	76 (14,6)	28 (5,4)	323 (62.2)/196 (37,8)	6,7 (4,8)	-	-
Nauck 2007/Seck 2010									
Sitagliptin°	588	-	-	-	22 (3,7)	-	6,5 (6,1)	-	-
Glipizid°	584	-	-	-	20 (3,4)	-	6,2 (5,4)	-	-
Harmony 3									
Sitagliptin	302	-	-	-	-	111 (36,8)	5,8 (4,8)	-	-
Glimepirid	307	-	-	-	-	107 (34,9)	6,0 (4,8)	-	-

Studie Gruppe	N	Abstammung		Ethnizität			kardiovaskuläres Risiko*		
		Urein-wohner Amerikas, n (%)	westasiatisch, n (%)	gemischt, n (%)	andere, n (%)	lateinamerikanisch, Nein/Ja, n (%)	Erkrankungs-dauer (Jahre) MW (SD)	Hypertension, Nein/Ja, n (%)	Dyslipidämie, Nein/Ja, n (%)
H9X-MC-GBDE, AWARD-6									
Dulaglutid (1,5 mg°)	299	20 (6,7)	-	-	1 (0,3)	-	7,1 (5,4)	-	-
Liraglutid (1,8 mg°)	300	23 (7,7)	-	-	0 (0,0)	-	7,3 (5,4)	-	-
H9X-MC-GBDE, AWARD-6 (Sensitivitätsanalyse ^{##})									
Dulaglutid (1,5 mg°)	254	19 (7,5)	k. A.	1 (0,4)	k. A.	182 (72,5)/69 (27,5)	7,5 (5,6)	-	-
Liraglutid (1,8 mg°)	243	23 (9,5)	k. A.	2 (0,8)	k. A.	173 (72,4)/66 (27,6)	7,7 (5,5)	-.	-
LEAD-2 (Nauck 2009)									
Liraglutid (1,8 mg°)	242	k. A.	k. A.	k. A.	5 (2,0)	k. A.	7,8 (5,2)	-	-
Glimepirid°	242	k. A.	k. A.	k. A.	2 (1,0)	k. A.	7,7 (5,3)	-	-
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF11.1., <i>post hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE 2.7.1.; Studienbericht (70), Tabelle: GBDE.11.1.; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE 2.6.1.; (3-7).									

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (III)

Studie Gruppe						Vormedikation	Arzneimittelgruppen		
	N	HbA _{1c} (%) MW (SD)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Bauchumfang (cm) MW (SD)	Antihyper-glykämische Medikation, Nein/Ja, n (%)	1	2	> 2
H9X-MC-GBCF, AWARD-5									
Dulaglutid (0,75 mg°)	302	8,2 (1,1)	86,2 (18,0)	31,2 (4,4)	102,8 (12,6)	18 (6,0)/284 (94,0)	193 (63,9)	89 (29,5)	2 (0,7)
Dulaglutid (1,5 mg°)	304	8,1 (1,1)	86,7 (17,5)	31,4 (4,6)	103,2 (12,8)	14 (4,6)/290 (95,4)	203 (66,8)	83 (27,3)	4 (1,3)
Sitagliptin°	315	8,1 (1,1)	86,0 (16,9)	31,0 (4,2)	102,5 (11,7)	21 (6,7)/294 (93,3)	218 (69,2)	76 (24,1)	0 (0,0)
H9X-MC-GBCF, AWARD-5 (Sensitivitätsanalyse[#])									
Dulaglutid (0,75 mg°)	238	7,8 (0,6)	86,8 (18,4)	31,2 (4,5)	103,1 (12,7)*	-	-	-	-
Dulaglutid (1,5 mg°)	252	7,8 (0,6)	87,0 (17,8)	31,5 (4,7)	103,2 (13,0)*	-	-	-	-
Sitagliptin°	252	7,8 (0,6)	85,9 (16,7)	31,0 (4,3)	102,3 (11,5)*	-	-	-	-
Arechavaleta 2011									
Sitagliptin°	516	7,5 (0,7)	80,6 (15,2)	29,7 (4,5)	-	-	-	-	-
Glimepirid°	519	7,5 (0,8)	82,0 (16,7)	30,2 (4,4)	-	-	-	-	-
Nauck 2007/Seck 2010									
Sitagliptin°	588	7,7 (0,9)	89,5 (17,4)	31,2 (5,0)	-	25 (4,3)/563 (95,7)	386 (65,6)	177 (30,1)	-
Glipizid°	584	7,6 (0,9)	89,7 (17,5)	31,3 (5,2)	-	28 (4,8)/556 (95,2)	397 (68,0)	159 (27,2)	-
Harmony 3									
Sitagliptin	302	8,1 (0,8)	90,3 (19,1)	32,5 (5,4)	-	-	-	-	-
Glimepirid	307	8,1 (0,8)	91,8 (20,4)	32,5 (5,5)	-	-	-	-	-

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

Studie Gruppe						Vormedikation	Arzneimittelgruppen		
	N	HbA _{1c} (%) MW (SD)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Bauchumfang (cm) MW (SD)	Antihyper-glykämische Medikation, Nein/Ja, n (%)	1	2	> 2
H9X-MC-GBDE, AWARD-6									
Dulaglutid (1,5 mg°)	299	8,1 (0,8)	93,8 (18,2)	33,5 (5,1)	-	-	-	-	-
Liraglutid (1,8 mg°)	300	8,1 (0,8)	94,4 (19,0)	33,6 (5,2)	-	-	-	-	-
H9X-MC-GBDE, AWARD-6 (Sensitivitätsanalyse^{##})									
Dulaglutid (1,5 mg°)	254	8,1 (0,8)	90,1 (15,5)	32,2 (4,0)	-	-	-	-	-
Liraglutid (1,8 mg°)	243	8,1 (0,8)	90,5 (16,2)	32,2 (4,0)	-	-	-	-	-
LEAD-2 (Nauck 2009)									
Liraglutid (1,8 mg°)	242	8,4 (1,0)	-	30,9 (4,6)	-	-	83 (34,0) ^{**}	159 (66,0) ^{**}	-
Glimepirid°	242	8,4 (1,0)	-	31,2 (4,6)	-	-	89 (37,0) ^{**}	155 (63,0) ^{**}	-
°+ Metformin * N = 237 Dulaglutid 0,75 mg, N = 247 Dulaglutid 1,5 mg, N = 250 Sitagliptin ** In LEAD-2 (Nauck 2009) wird lediglich zwischen einer vorangegangenen Einzelmedikation und einer Kombinationstherapie unterschieden. # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². k. A.: keine Angaben; SD: Standardabweichung, HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, BMI: <i>Body Mass Index</i>, MW: Mittelwert Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF11.1./14.11.; <i>post hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE 2.7.1.; Studienbericht (70), Tabelle: GBDE.11.1.; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE 2.6.1.; (3-7).									

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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) (1) benannt. Des Weiteren wurde durch den G-BA in den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin festgestellt, dass der Wirkstoff Glipizid mit dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist (2). Zudem hat der G-BA bei der Bewertung von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf Basis der hier im indirekten Vergleich verwendeten Studie einen Zusatznutzen für Sitagliptin bestätigt, so dass grundsätzlich auch dieser Wirkstoff als ZVT denkbar gewesen wäre. Zur Bewertung von Dulaglutid wurden dennoch adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen.

Für den Vergleich von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber den Brückenkomparatoren Sitagliptin bzw. Liraglutid (je in Kombination mit Metformin) wurden die Studien „*A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin*“ (AWARD-5, H9X-MC-GBCF) bzw. „*A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutid with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes*“ (AWARD-6, H9X-MC-GBDE) herangezogen.

Für die ersten 26 Wochen wurden die Ergebnisse von AWARD-5 mit den Ergebnissen der Studie Arechavaleta 2011 verglichen (3). Für die Zeitpunkte 52 und 104 Wochen diente die Studie Nauck 2007/Seck 2010 (4, 5) und für die Ergebnisse der Woche 104 die Studie Harmony 3 (6) als Vergleich. Die Studie AWARD-6 wurde hingegen mit den 26 Wochen-Ergebnissen aus der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) (7) indirekt adjustiert verglichen.

In den Studien Arechavaleta 2011 und Harmony 3 wurde als Brückenkomparator Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin plus Glimepirid als ZVT verglichen. In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 wurde der Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin ebenfalls genutzt um gegen Metformin plus Glipizid verglichen zu werden. In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) wurde Liraglutid 1,8 mg in Kombination mit Metformin als Brückenkomparator gegenüber Metformin plus Glimepirid verglichen. In beiden Studien entsprach die Vergleichstherapie der vom G-BA festgelegten ZVT „Metformin plus Sulfonylharnstoff“.

AWARD-5, H9X-MC-GBCF vs. Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3

AWARD-5

AWARD-5 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte (für 26 Wochen) und aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 104 wöchige Phase-II/-III Studie. Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) der Studie war (1:1:3) randomisiert, umfasste neun parallele Behandlungsarme (Placebo/Sitagliptin : Sitagliptin : 7 Behandlungsarme Dulaglutid) und diente der Dosisfindung für Dulaglutid. Nach Ende des Dosisfindungs-Stadiums (Phase-II-Teil der Studie) der Studie wurden die Behandlungsarme Placebo/Sitagliptin, Sitagliptin, Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg nach Protokoll weiter geführt. Außerdem wurden weitere Patienten in die Studie wie im Studienprotokoll vorbeschrieben randomisiert, bis eine ausreichende Anzahl Patienten zur Untersuchung der primären und sekundären Ziele eingeschrieben war.

Die Phase-III der Studie AWARD-5 wurde wie vorbeschrieben im Verhältnis 2:2:2:1 randomisiert, umfasste vier parallele Behandlungsarme (Dulaglutid 1,5 mg : Dulaglutid 0,75 mg : Sitagliptin : Placebo/Sitagliptin) und diente der Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von einmal wöchentlich Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg + Metformin im Vergleich zu einmal täglicher oralen Medikation von Sitagliptin 100 mg + Metformin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz stabiler Metformintherapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*, Visite 1) aus drei Studienphasen, einer elfwöchigen *Lead-In*-Phase, einer 104-wöchigen Behandlungsphase, die für die beiden Dosis-Selektionen in eine nahtlos ineinander übergehende Phase-II und eine Phase-III aufgeteilt war, sowie einer vierwöchigen Nachverfolgungsphase (*Follow-Up*-Phase). Beim *Screening* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. In der *Lead-In*-Phase wurden die Patienten angewiesen, alle oralen antidiabetischen Medikamente außer Metformin abzusetzen. Die Metformin-Behandlung wurde initiiert bzw. fortgesetzt und die Patienten auf eine Dosis von mindestens 1.500 mg täglich eingestellt. Die *Follow-Up*-Phase diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 1.202 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus während Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) und 2 (Phase-III-Teil der Studie) randomisiert. In Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) wurden 230 Patienten in die neun Behandlungsarme randomisiert (Placebo/Sitagliptin: 38, Sitagliptin: 42, Dulaglutid 0,25/0,5/0,75/1,0/1,5/2,0/3,0 mg: 24/25/21/10/25/30/15). In Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie) wurden 972 Patienten in die vier Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: 281/279, Sitagliptin: 273, Placebo/Sitagliptin: 139).

In den zwei später selektierten Dulaglutid-Dosierungen erhielten die Patienten dieser zwei Dulaglutid-Behandlungsarme über die Phase-II- und Phase-III-Anteile der Studie einmal wöchentlich Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg (s. c.) und einmal täglich ein orales Placebopräparat. Die Patienten des Placebo/Sitagliptin-Studienarms erhielten 26 Wochen ausschließlich Placebo (1x wöchentlich s. c. + 1x täglich oral) und anschließend weiterhin vollständig verblindet Placebo (1x wöchentlich s. c.) und 100 mg Sitagliptin (1x täglich oral). Auf die Beschreibung dieses Behandlungsarms wird im Folgenden verzichtet. Die Patienten des aktiven Vergleichsarms erhielten verblindet 100 mg Sitagliptin (1x täglich oral) und 1x wöchentlich Placebo s.c. Alle Patienten erhielten begleitend mindestens 1.500 mg Metformin (täglich oral).

Arechavaleta 2011

Arechavaleta 2011 war eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 30-wöchige Phase-III Studie. Die Studie diente der Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin.

Eingeschlossen waren erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz Metformintherapie (≥ 1.500 mg/Tag und stabil über 12 Wochen) zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*) aus einer zweiwöchigen *Lead-In-Phase* und einer 30-wöchigen Behandlungsphase. Beim *Screening* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. In der *Lead-In-Phase* erhielten die Patienten ein Placebo (+ Metformin ≥ 1.500 mg/d).

Insgesamt wurden 1.035 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus randomisiert. Die 516 Patienten des Sitagliptin-Behandlungsarmes erhielten einmal täglich 100 mg Sitagliptin und ≥ 1.500 mg Metformin und ein Placebopräparat (Placebo anstelle von Glimepirid, 1x täglich). Die 519 Patienten des Glimepirid-Studienarmes erhielten ebenfalls täglich ≥ 1 mg Glimepirid und ≥ 1.500 mg Metformin (oral) und ein Placebopräparat (anstelle von Sitagliptin, 1x täglich). Begonnen wurde mit 1 mg Glimepirid, während der ersten 18 Wochen konnte die Dosis auf 6 mg erhöht werden. Zunächst um 2 mg und dann um weitere 1 oder 2 mg (abhängig von der Blutglukosebestimmung durch die Patienten), eine Verringerung der Dosierung bei Hypoglykämien war ebenfalls möglich.

Nauck 2007/Seck 2010

Nauck 2007/Seck 2010 war eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 104-wöchige Phase-III Studie, wobei der primäre Endpunkt nach 52 Wochen analysiert wurde. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten ($\geq 18 - 78$ Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*) aus einer zweiwöchigen *Lead-In-Phase* und einer 104-wöchigen Behandlungsphase. Beim *Screening* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. Patienten, die bereits Metformin ≥ 1.500 mg/Tag erhielten und einen HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ und ≤ 10 % aufwiesen, durchliefen direkt eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Phase Behandlung (*Lead-In*) vor der Randomisierung. Patienten, die kein OAM oder ein anderes OAM als Metformin (≥ 1500 mg/d) oder Metformin in Kombination mit einem anderem OAM erhielten durchliefen wenigstens acht Wochen eine Metformin-Titrations- und -Dosisstabilisierungsphase und begannen die zwei-wöchige Placebo-Behandlung, wenn der HbA_{1c} $\geq 6,5$ und $\leq 10\%$ war.

Insgesamt wurden 1.172 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus randomisiert. Die 588 Patienten des Sitagliptin-Behandlungsarmes erhielten einmal täglich 100 mg Sitagliptin und ≥ 1.500 mg Metformin (oral) und ein Placebopräparat (anstelle von Glipizid, täglich). Die 584 Patienten des Glipizid-Studienarmes erhielten täglich 5 mg Glipizid und ≥ 1.500 mg Metformin (oral) und ein Placebo (anstelle von Sitagliptin, 1x täglich). Die Glipizid Dosis konnte bei Nüchterblutglukosewerten $> 6,1$ mmol/L auf bis zu 20 mg täglich gesteigert werden (4, 5).

Harmony 3

Harmony 3 war eine multizentrische, randomisierte (3:3:3:1), doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 156 wöchige Phase-III Studie. Die Studie diente der Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin, Glimepirid + Metformin und Placebo + Metformin.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz Metformintherapie (≥ 1.500 mg/Tag) zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*) aus zwei Studienphasen, einer vierwöchigen *Lead-In-Phase* und einer 156 wöchigen Behandlungsphase. Beim *Screening* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert (vorherige Metformin-Therapie ≥ 1.500 mg/Tag für ≥ 3 Monate). In der *Lead-In-Phase* wurden die Patienten mit Metformin (≥ 1.500 mg/d) behandelt.

Insgesamt wurden 1.049 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus randomisiert. Die 313 Patienten des Sitagliptin-Behandlungsarmes erhielten einmal täglich 100 mg Sitagliptin und ≥ 1.500 mg Metformin und zwei Placebopräparate (anstelle von Glimepirid, täglich oral, anstelle von Albiglutid-1x wöchentlich s.c.). Die 317 Patienten des Glimepirid-Studienarmes erhielten täglich 2 – 4 mg Glimepirid und ≥ 1.500 mg Metformin und zwei Placebopräparate (anstelle von Sitagliptin, 1x täglich oral, und anstelle von Albiglutid 1x wöchentlich s.c.). Die 315 Patienten des Albiglutid-Behandlungsarmes erhielten einmal wöchentlich Albiglutid (s. c.) und täglich ≥ 1.500 mg Metformin und zwei Placebopräparate (anstelle von Glimepirid täglich oral, anstelle von Sitagliptin 1x täglich oral). Die Placebogruppe erhielt Placebopräparate entsprechend der Applikationswege und -frequenzen der genannten aktiven Substanzen. Auf die Beschreibung des Albiglutid- und Placebo-Studienarmes wird nachfolgend verzichtet.

Die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulationen werden im Folgenden beschrieben (Tabelle 4-80 – Tabelle 4-82).

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie AWARD-5 (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Sitagliptin) lag bei 54,4/53,7/53,8 Jahren, in der Studie Arechavaleta bei 56,3/56,2 Jahren (Sitagliptin/Glimepirid), in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 bei 56,8/56,6 Jahren (Sitagliptin/Glipizid) und in der Studie Harmony 3 bei 54,3/54,4 Jahren (Sitagliptin/Glimepirid). Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer in der Studie AWARD-5 betrug 55,6/52,0/52,1 % und lag in der Studie Arechavaleta 2011 bei 45,0/46,2 % bzw. in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 bei 42,9/38,7 % und in der Studie Harmony 3 bei 54,0/48,5 %. In der Studie AWARD-5 war ca. die Hälfte der Patienten (53,6/51,6/50,2%) kaukasischer Abstammung, in der Studie Arechavaleta 2011 waren es 57,6/57,4 %, in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 73,5/74,3 % und in der Studie Harmony 3 74,5/71,7%.

In der Studie AWARD-5 wiesen die Patienten eine Erkrankungsdauer von durchschnittlich 7,3/7,0/7,2 Jahren auf, während in der Studie Arechavaleta 2011 (3) die Erkrankung seit durchschnittlich 6,8/6,7 Jahren bestand. Die Patienten der Studie Nauck 2007/Seck 2010 (4, 5) litten im Durchschnitt seit 6,5/6,2 Jahren an Typ 2 Diabetes mellitus und die Teilnehmer der Studie Harmony 3 (6) waren durchschnittlich seit 5,8/6,0 Jahre erkrankt.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag in der Studie AWARD-5 bei 8,2/8,1/8,1 %, in beiden Behandlungsarmen der Studie Arechavaleta 2011 (3) bei 7,5 % und in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 (4, 5) bei 7,7/7,6 % (Sitagliptin/Glipizid) sowie bei 8,1 % im Sitagliptin und Glimepirid Studienarmen der Studie Harmony 3 (6).

Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 betrug 86,2/86,7/86,0 kg, der mittlere BMI 31,2/31,4/31,0 kg/m², und in der Studie Arechavaleta 2011 (Sitagliptin/Glimepirid) (3) lagen die Werte bei 80,6/82,0 kg bzw. 29,7/30,3 kg/m². Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 (4, 5) lag bei 89,5/89,7 kg (Sitagliptin/Glipizid) und der BMI bei 31,2/31,3 kg/m². Innerhalb der Studie Harmony 3 (6) betrug das mittlere Körpergewicht der Patienten zu Studienbeginn 90,3/91,8 kg (Sitagliptin/Glimepirid) bei einem durchschnittlichen BMI von in beiden Behandlungsgruppen 32,5 kg/m².

AWARD-6, H9X-MC-GBDE vs. LEAD-2 (Nauck 2009)

AWARD-6

AWARD-6 ist eine multizentrische, (1:1) randomisierte, offene, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 26 wöchige Phase-III Studie. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg einmal täglich.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz Metformintherapie (≥ 1.500 mg/Tag und stabil über 3 Monate) zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening/Lead-in*, Visite 1 - 3) aus zwei Studienphasen, einer 26 wöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachverfolgungsphase (*Follow-Up* Phase). Beim *Screening/Lead-In* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. Während der Behandlungsphase erhielten Patienten des Liraglutid 1,8 mg-Behandlungsarms zunächst eine Woche lang 0,6 mg Liraglutid, anschließend eine Woche 1,2 mg Liraglutid und ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsphase mit der höchsten für Liraglutid zugelassene Dosis von 1,8 mg. Alle Patienten erhielten begleitend mindestens 1.500 mg Metformin täglich. Die *Follow-Up* Phase diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 599 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in die zwei Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 1,5 mg: 300, Liraglutid 1,8 mg: 299 Patienten). Die Patienten des Dulaglutid-Behandlungsarms erhielten einmal wöchentlich Dulaglutid 1,5 mg (s. c.). Die Patienten des Vergleichsarms erhielten Liraglutid 1,8 mg (1x täglich s. c.). Alle Patienten erhielten begleitend mindestens 1.500 mg Metformin (1x täglich oral).

LEAD-2 (Nauck 2009)

Die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) war eine multizentrische, randomisierte (2:2:2:1:2) (0,6/1,2/1,8 mg Liraglutid + Metformin / Placebo + Metformin / Glimepirid + Metformin), doppelblinde, parallele, placebo- und aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 26-wöchige Phase-III Studie, die auf einen Zeitraum von 104 Wochen (*open-label*) verlängert wurde. Die Studie diente der Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Liraglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten ($\geq 18 - 80$ Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die trotz vorangehender Therapie durch orale antidiabetische Medikamente eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*) aus zwei Studienzeiträumen, einer *Lead-In-Phase* mit einer dreiwöchigen Titrationsphase, in welcher eine Metformindosis von 1.500 – 2.000 mg/Tag eingestellt wurde und drei folgenden Wochen, in denen die Dosis stabil weitergeführt wurde. Nach anschließender Randomisierung folgte die Behandlungsphase von 26 Wochen, die eine zwei- bis dreiwöchige Titrationsphase (Liraglutid: bis zu jeweils 0,6 mg, 1,2 mg oder 1,8 mg in wöchentlichen Schritten von 0,6 mg je nach zugeordnetem Behandlungsarm, und Glimepirid: bis zu 4 mg täglich, mit 1, 2 und 4 mg in Woche 1, Woche 2 und Woche 3) und somit eine 23–24 wöchige stabile Behandlungsphase beinhaltete. Nach 26 Wochen wurde die Studie geplant bis Woche 104 verlängert (nach Woche 26 *open-label*).

Insgesamt wurden 1091 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in die fünf Behandlungsarme randomisiert (0,6/1,2/1,8 mg Liraglutid + Metformin:Placebo + Metformin:Glimepirid + Metformin; 242:241:242:122:244). Die Patienten der Liraglutid-Behandlungsarme erhielten einmal täglich Liraglutid (0,6/1,2/1,8 mg) (s. c.) und ein zusätzliches Placebopräparat (anstelle von Glimepirid, oral, täglich). Die Patienten des Glimepirid-Vergleichsarmes erhielten täglich 4 mg Glimepirid oral und ein zusätzliches Placebopräparat (anstelle von Liraglutid 1,8 mg, s. c. 1x täglich) oder zwei Placebopräparate (anstelle von Glimepirid, oral, täglich; anstelle von Liraglutid, s. c. 1x täglich). Alle Patienten erhielten begleitend 1.500 mg – 2.000 mg Metformin (täglich oral).

Die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulationen werden im Folgenden beschrieben (Tabelle 4-80 – Tabelle 4-82).

Das durchschnittliche Alter in der Studie AWARD-6 (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg) lag bei 56,5/56,8 Jahren, während es in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) bei 56,8/57,3 Jahren (Liraglutid 1,8 mg²³/Glimepirid) lag. Der Frauenanteil betrug in der Studie AWARD-6 53,8/50,3 % und 41,0/43,0 % in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009). In der Studie AWARD-6 war mit 85,6 % und 86,3 % (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg) der Großteil der Patienten kaukasischer Abstammung, und in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) waren 88,0 % / 89,0 % der Patienten kaukasischer Abstammung.

Die Erkrankungsdauer in der Studie AWARD-6 lag bei 7,1 / 7,3 Jahren (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg) und bei 7,8 / 7,7 Jahren (Liraglutid 1,8 mg/Glimepirid) der Studie LEAD-2 (Nauck 2009).

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag in beiden Behandlungsgruppen der Studie AWARD-6 bei 8,1 % und in beiden Behandlungsgruppen der Vergleichsstudie bei 8,4 %. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studienpopulation der Studie AWARD-6 betrug 93,8 kg und 94,4 kg und der mittlere BMI betrug 33,5 und 33,6 kg/m² (Dulaglutid 1,5 mg/Liraglutid 1,8 mg). Innerhalb der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) lag der mittlere BMI bei 30,9 / 31,2 kg/m².

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

Primärer Endpunkt der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien war die absolute Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Studienbeginn und dem jeweils abgebildeten Erhebungszeitpunkt.

Es wurden die folgenden Endpunkte berücksichtigt:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 %/²⁴ 6,5 %
- Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

²³ Im Folgenden wird ausschließlich die 1,8 mg Dosierung beschrieben, da der entsprechende Studienarm für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurde.

²⁴ Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
 - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, schwere)
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse²⁵
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse²⁶
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{26, 27}
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{26, 27}

Die nachfolgende Matrix (Tabelle 4-83) gibt eine Übersicht über die verwendeten Endpunkte und Erhebungszeitpunkte.

²⁵ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

²⁶ Im Gegensatz zu AWARD-5 und AWARD-6 wurden den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse in den Fremdstudien nicht systematisch als „Ereignisse von besonderem Interesse“ sondern im Rahmen der UE erfasst bzw. berichtet.

²⁷ Diese Ereignisse wurden zwar erhoben und dargestellt, konnten allerdings nicht im indirekten Vergleich statistisch ausgewertet werden, da sowohl in der Studie AWARD-5 als auch der Studie Harmony 3 jeweils in einem Studienarm keine Ereignisse aufgetreten waren.

Tabelle 4-83: Übersicht über Endpunkte in den indirekten Vergleichen

	Erhebungszeitpunkt in Wochen			Endpunkte in den indirekten Vergleichen											
				Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert		Veränderungen des			Sicherheit/Nebenwirkungen						
Indirekter Vergleich	26/30	52	104	Veränderung des HbA _{1c} -Wertes zum Ausgangswert	Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und ≤ 6,5 % (bzw. < 6,5 % [*])	Körpergewichtes	Bauchumfanges	Hypoglykämien	Todesfälle	SUE	UE	Studienabbrüche [#]	GI-Trakt ^{**}	Pankreas ^{**}	Schilddrüse ^{**}
AWARD-5 vs. Arechavaleta 2011	x			x				x	x	x		x			
AWARD-5 vs. Nauck 2007/Seck 2010		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ^{##}		
AWARD-5 vs. Harmony 3			x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
AWARD-6 vs. Nauck 2009, LEAD-2	x			x	x	x		x	x			x	x		
* Das Erreichen eines HbA _{1c} -Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.															
** GI-Trakt, Pankreas und Schilddrüse bezeichnen die den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas oder die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse.															
# In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA _{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.															
## den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 bis zum Zeitpunkt 52 Wochen berichtet															
GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus															

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und Endpunkte zu schaffen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die dargestellten Endpunkte wurden über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch Sensitivitätsanalysen untersucht, in welchen die Teilpopulationen der Studien AWARD-5 und AWARD-6 berücksichtigt wurden, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllten. Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010; sowie zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 und Nauck *et al.* 2013 wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5 und 26 Wochen für AWARD-6) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $HbA_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Patientenalter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $HbA_{1c} \geq 7,0 \% \text{ und } \leq 11,0 \% \text{ (für Patienten mit Monotherapie)}$
- $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Neben der Anpassung der Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studien AWARD-5 und AWARD-6 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c} -Zielwertes $< 6,5 \%$ berücksichtigt und bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert $< 56 \text{ mg/dL}$ ausgewertet.

Die Studienpopulation der Studien AWARD-5, Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) sind insgesamt hinsichtlich entscheidender demografischer *Baseline* Charakteristika (wie z.B. Alter oder Geschlecht) sowie krankheitsspezifischen *Baseline* Charakteristika ähnlich wie die 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 (84). Der KORA-Survey 2000 mit Beschränkung auf ein Alterskollektiv von 55 bis 74 Jahren beschreibt eine Prävalenz von 9 % bei Männern und 7,9 % bei Frauen und postuliert eine etwa gleiche Größenordnung für unerkannten Diabetes (85). Der Anteil der männlichen und weiblichen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten ist damit ungefähr gleich.

Gemäß NVL bleibt der Typ 2 Diabetes mellitus bis zur klinischen Diagnose häufig über einen längeren Zeitraum unentdeckt (9). Selbst bei Vorliegen eines deutlich pathologischen Blutglukoseprofils werden Symptome der Hyperglykämie oft nicht wahrgenommen. Der Manifestationsgipfel der Erkrankung liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz wird für die Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren beschrieben. Höheres Lebensalter und die Zunahme von viszeralem Fettgewebe/abdomineller Adipositas bzw. das Abnehmen körperlicher Aktivität werden als Risikofaktoren beschrieben. Insgesamt ist daher das mittlere Alter, das im Mittel erhöhte Gewicht und der pathologisch erhöhte mittlere BMI der Studienpopulation konsistent mit den Charakteristika 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 %) (86). 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 den Studien beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten können und somit die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.2.2 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 4-84: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Arechavaleta 2011	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	hoch
Nauck 2007/Seck 2010	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	hoch
Harmony 3	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	hoch
H9X-MC-GBDE AWARD-6	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
LEAD-2 (Nauck 2009)	ja	ja	ja*	ja*	unklar	nein	hoch
* eine Verblindung bestand für die ersten 26 Wochen der Studie Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80); Arechavaleta 2011 Publikation und Registerbericht (3, 90); Nauck 2007/Seck 2010 Publikation und Registerbericht (4, 5, 94); LEAD-2 (Nauck 2009) Publikation und Registerbericht (7, 97); Harmony 3 Publikation und Registerbericht (6, 96).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AWARD-5

Bei der Studie AWARD-5 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele, placebo- und aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 104 wöchige Phase-II/-III Studie.

Eingeschriebene Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) in der Phase-II der Studie, der Dosisfindung, zunächst in einen von 9 Behandlungsarmen nach einem adaptiven Schema randomisiert. Es wurden mindestens jeweils fünf Patienten in einen der 9 Behandlungsarme randomisiert. Anschließend wurden die Patienten dann im Verhältnis 1:1:3 (20 % Placebo/Sitagliptin: 20 % Sitagliptin : 60 % in die 7 Dulaglutid Dosisarme) randomisiert, wobei die Zuordnung zu den 7 Dulaglutid-Dosisarmen adaptiv basierend auf den kumulierten Daten zu den präspezifizierten Parametern erfolgte. Im Anschluss an die Dosisfindung und nach der Dosisentscheidung für zwei Dosierungen wurden die Patienten im Phase-III-Anteil der Studie nach einem fixen Randomisierungsschema im Verhältnis 2:2:2:1 in einen der vier Behandlungsarme (Dulaglutid 0,75 mg : Dulaglutid 1,5 mg : Sitagliptin : Placebo/Sitagliptin) randomisiert (87). 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, äußerlich identische Medikation, Lot-Nummern). Weiterhin war direkt in die Studie involviertes Personal bezüglich aller Wirksamkeitsdaten, die nach der Randomisierung erhoben wurden, bis zum Datenbankschluss 52 Wochen verblindet, während Behandler und Patienten bis zur Woche 104 verblindet blieben. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Um die Verblindung auch im Hinblick auf Interims-Sicherheitsanalysen zu gewährleisten, wurde eine unabhängiges externes „*Data Monitoring Committee*“ eingesetzt.

Bei der Studie AWARD-5 sprechen alle Aspekte für ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

- Es handelt sich um eine vollständig und über den gesamten Zeitraum doppelt verblindete Studie.
- 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 werden diese Annahmen 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_{1c}-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 (einschließlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse) sind. Außerdem wurde zusätzlich zum Auftreten hypoglykämischer Ereignisse das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und 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.

Arechavaleta 2011

Arechavaleta 2011 war eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 30-wöchige Phase-III Studie. Eingeschriebene Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge in die Behandlungsarme randomisiert.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt, und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Nauck 2007/Seck 2010

Nauck 2007/Seck 2010 war eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 52-wöchige Phase-III Studie, die auf 104 Wochen verlängert wurde. Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge in die Behandlungsarme randomisiert.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt, und nur der Registereintrag sowie zwei Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Harmony 3

Harmony 3 ist eine multizentrische, randomisierte (3:3:3:1), doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 156 wöchige Phase-III Studie.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

AWARD-6

Bei der Studie AWARD-6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 26-wöchige Phase-III-Studie. Diese Studie war bezüglich der Vergleichsintervention unverblindet.

Die Studie wurde nach ethischen Prinzipien konzipiert, die der Deklaration von Helsinki, der *International Conference on Harmonisation* sowie Richtlinien der *Good Clinical Practise* entsprechen.

Eingeschriebenen Patienten wurde eine Nummer zugeordnet, anschließend wurden sie nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) in einen der Behandlungsarme randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) zentral und unabhängig. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. In Bezug auf die aggregierte Datenbank wurden die Zuordnung zu den Behandlungsarmen und alle Parameter, die die Behandlung entblinden könnten, unkenntlich gemacht, um die Verblindung des Sponsor-Personals und untersuchender Stellen bis zum Datenbankschluss für die endgültige Analyse zu erhalten. Der Sponsor konnte individuelle Patientendaten begutachten, wenn dies aus Sicherheitsgründen erforderlich schien.

Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Abgesehen von dem offenen Studiendesign sprechen aber keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, die verblindete Labordatenerhebung in einem Zentrallabor wo möglich, Verblindung des Sponsor-Personals 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 werden diese Annahmen 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_{1c}-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 (einschließlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse) wurden. Außerdem wurde zusätzlich zum Auftreten hypoglykämischer Ereignisse das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und 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.

LEAD-2 (Nauck 2009)

LEAD-2 (Nauck 2009) war eine multizentrische, 2:2:2:1:2 (0,6/1,2/1,8 mg Liraglutid + Metformin : Placebo + Metformin : Glimepirid + Metformin) randomisierte, doppelt verblindete, parallele, Placebo- und aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 26-wöchige Phase-III Studie, die auf 104 Wochen (26 Wochen doppelt verblindet, dann 78 Wochen *open-label*) verlängert wurde. Patienten bekamen eine Patientenummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge in die Behandlungsarme randomisiert.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde insgesamt dennoch als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (I)

Studie	Mortalität*		Morbidität			
		Blutglukose- kontrolle - HbA _{1c} -Wert [#]	Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI/Bauchumfanges	Kardiovaskuläre Morbidität**	Zerebrovaskuläre Morbidität**	Vaskuläre Morbidität**
H9X-MC-GBCF AWARD-5	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Arechavaleta 2011	nein	ja	ja ^{##}	nein	nein	nein
Nauck 2007/ Seck 2010	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Harmony 3	nein	ja	ja	nein	nein	nein
H9X-MC-GBDE AWARD-6	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Nauck 2009, LEAD-2	nein	ja	ja	nein	nein	nein
* Mortalität war nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausgewertet. ** Kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität waren nicht als Endpunkt vorgesehen, wurden allerdings im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse ausgewertet (gilt für AWARD-5 und AWARD-6). # Die Veränderung des HbA_{1c} wurde im Zusammenhang mit Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle interpretiert (In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen). Die Anzahl der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anzahl der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % (bzw. ein HbA_{1c}-Wert < 6,5 % wurde als Ziel-HbA_{1c}-Wert der Studie Nauck 2007/Seck 2010 definiert) wurde ebenfalls erfasst. ## Für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges standen keine Informationen aus der Studie Arechavaleta 2011 für die ITT-Population zur Verfügung. BMI: <i>Body Mass Index</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin. Quelle: Studienberichte (20, 70), Publikationen (3-7).						

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (II)

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit/Nebenwirkungen*
	EQ-5D	APPADL/IW-SP	
H9X-MC-GBCF AWARD-5	ja	ja	ja
Arechavaleta 2011	nein	nein	ja
Nauck 2007/ Seck 2010	nein	nein	ja
Harmony 3	nein	nein	ja
H9X-MC-GBDE AWARD-6	ja	ja	ja
Nauck 2009, LEAD-2	nein	nein	ja
* Unter der Dimension Sicherheit/Nebenwirkungen wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (Operationalisierung s. Tabelle 4–56), die Anzahl der Todesfälle; die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE), sowie mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE), die Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod (In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen) und die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Unter UE von besonderem Interesse fielen UE, die auf Grund des Wirkmechanismus/der Verabreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind (Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Schilddrüse betreffende Ereignisse). APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i>; Quelle: Studienberichte (20, 70), Publikationen (3-7).			

Tabelle 4-87: Überblick über indirekte Vergleiche

Anzahl Studien	Studie	Intervention Dulaglutid + Metformin	Brückenkompatorator 1 Sitagliptin + Metformin	Brückenkompatorator 2 Liraglutid + Metformin	ZVT Sulfonylharnstoff + Metformin
1	H9X-MC-GBCF, AWARD-5	•	•		
1	Arechavaleta 2011		•		•
→indirekter Vergleich 1: AWARD-5 – Arechavaleta 2011					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/Seck 2010		•		•
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Harmony 3		•		•
→indirekter Vergleich 3: AWARD-5 – Harmony 3					
1	H9X-MC-GBDE AWARD-6	•		•	
1	LEAD-2 (Nauck 2009)			•	•
→indirekter Vergleich 4: AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009)					
Quelle: Studienberichte (20, 70), Publikationen (3-7).					

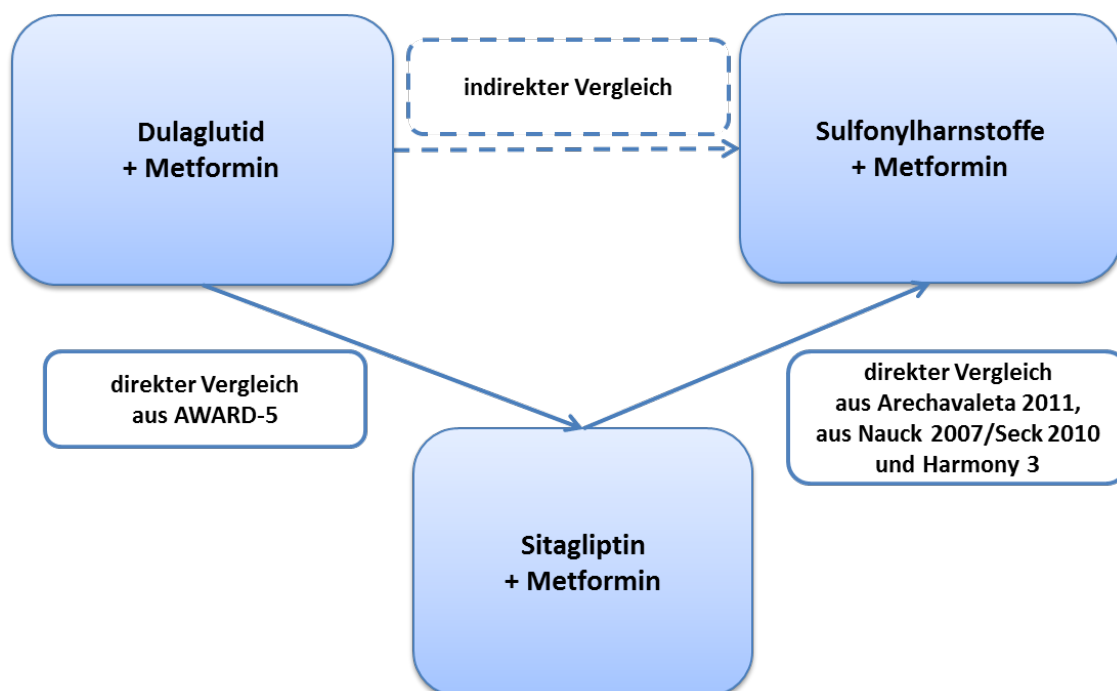


Abbildung 4-13: Überblick der Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche über den Brückenkompatorator „Sitagliptin + Metformin“ – Woche 26, 52 oder 104

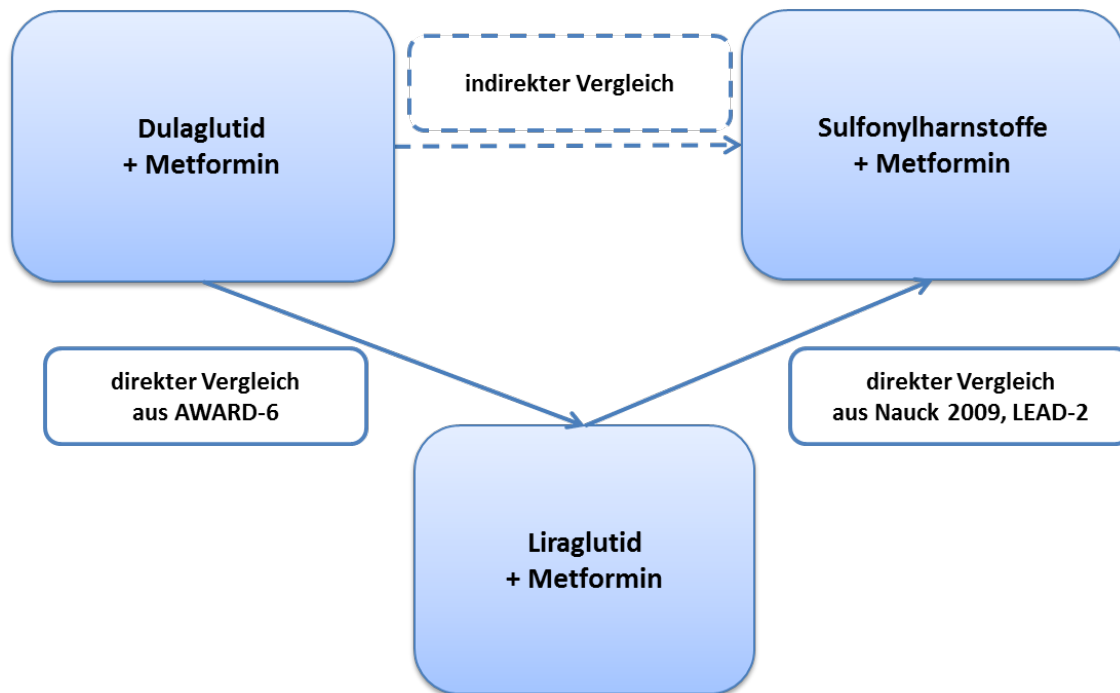


Abbildung 4-14: Überblick der Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator „Liraglutid + Metformin“ – Woche 26

Für die Studie AWARD-5 konnten über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin drei indirekte Vergleiche zur ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff durchgeführt werden. Ein indirekter Vergleich führte über die Studie Arechavaleta 2011, ein weiterer über die Studie Nauck 2007/Seck 2010 und ein dritter über die Studie Harmony 3. Für die Studie AWARD-6 war ein indirekter Vergleich über die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) über den Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg + Metformin möglich.

In den nach folgenden Abschnitten werden nur diejenigen Endpunkte dargestellt, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden konnten.

4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Mortalität war in keiner der Studien als Endpunkt vorgesehen und wurde nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde jedoch im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausgewertet (Abschnitt 4.3.2.1.3.2.3).

4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT**4.3.2.1.3.2.1 Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert– 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 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden – „Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“

		Intervention	Brückenkomparator 1	Brückenkomparator 2	ZVT
Anzahl Studien	Studie	Dulaglutid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Liraglutid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Arechavaleta 2011		•		•
→indirekter Vergleich 1: AWARD-5 - Arechavaleta 2011					
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/ Seck 2010		•		•
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/ Seck 2010		•		•
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Harmony 3		•		•
→indirekter Vergleich 3: AWARD-5 – Harmony 3					
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 26 Wochen					
1	H9X-MC-GBDE AWARD-6	•		•	
1	Nauck 2009, LEAD-2			•	•
→indirekter Vergleich 4: AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009)					
Quelle: Studienberichte (20, 70), Publikationen (3-7).					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 in Abschnitt 4.3.2.1.3 verwiesen.

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V4, 26 Wochen, 52 Wochen, 104 Wochen (LOCF ANCOVA) - Anhand der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn (<i>Baseline</i> der HbA_{1c}-Messung war Visite 4) bis zum Erhebungszeitpunkt. Die HbA_{1c}-Werte wurde für alle Studienteilnehmer verblindet in einem Zentrallabor bestimmt. - Anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten
Arechavaleta 2011	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten, 30 Wochen (LOCF ANCOVA) Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert: anhand der Änderung des HbA_{1c}-Wert von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt.*
Nauck 2007/ Seck 2010	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten, 52 Wochen, 104 Wochen (LOCF ANCOVA) - Anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert (in %) von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt. - Anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und < 6,5 % erreichten
Harmony 3	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten, 104 Wochen, 156 Wochen (LOCF ANCOVA) Anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt. Anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % und < 6,5 % erreichten
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V3, 26 Wochen (MMRM) - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert: anhand der Änderung des HbA_{1c}-Wert von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA_{1c}-Wert-Messung war Visite 3) bis zum Erhebungszeitpunkt 26 Wochen. Die HbA_{1c}-Werte wurde für alle Studienteilnehmer verblindet in einem Zentrallabor bestimmt. - Anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten
Nauck 2009, LEAD-2	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten, 26 Wochen (LOCF ANCOVA) - Anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt. - Anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten
* Der Endpunkt "Blutglukosekontrolle (HbA _{1c} -Wert)" wurde auch anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % und < 6,5 % erreichen, operationalisiert. Diese Analysen wurden jedoch nur für die PP-Population durchgeführt und daher im Folgenden nicht dargestellt. HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; PP: <i>Per-Protocol</i> , 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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Arechavaleta 2011	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Nauck 2007/ Seck 2010	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Harmony 3	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
H9X-MC-GBDE AWARD-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nauck 2009, LEAD-2	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80); Arechavaleta 2011 Publikation und Registerbericht (3, 90); Nauck 2007/Seck 2010 Publikation und Registerbericht (4, 5, 94); LEAD-2 (Nauck 2009) Publikation und Registerbericht (7, 97); Harmony 3 Publikation und Registerbericht (6, 96).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AWARD-5

Für die Studie AWARD-5 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ als niedrig eingestuft, da keine Aspekte gefunden wurden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

- Die Veränderung vom Ausgangswert des objektiv gemessenen Laborwerts für HbA_{1c} war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. Der HbA_{1c}-Wert reflektiert das Ausmaß der „Langzeit-Blutglukosekontrolle“.
- Zudem ist der HbA_{1c}-Wert ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor-Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten 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.

Arechavaleta 2011

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt, und nur der Registereintrag sowie eine Publikation (Arechavaleta 2011) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Nauck 2007/Seck 2010

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt, und nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Harmony 3

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation (Ahrén 2014) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

AWARD-6

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Die Veränderung des objektiv gemessenen Laborwerts für HbA_{1c} vom Ausgangswert war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. Der HbA_{1c}-Wert reflektiert das Ausmaß der „Langzeit-Blutglukosekontrolle“.
- Zudem ist der HbA_{1c}-Wert ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor-Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten 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.

LEAD-2 (Nauck 2009)

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009, Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)		N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Intervention				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304				Sitagliptin[°], N = 315			
Ausgangswert	302/303	8,19 (1,11)/8,12 (1,05)	-		314	8,09 (1,09)	-	-
26 Wochen	297/301	7,14 (1,20)/6,88 (1,03)	-1,01 (0,06)/-1,22 (0,05)		311	7,46 (1,20)	-0,61 (0,05)	-0,40 [-0,55; -0,25]; < 0,0001/ -0,61 [-0,75; -0,47]; < 0,0001
52 Wochen	297/301	7,26 (1,29)/6,97 (1,11)	-0,87 (0,06)/-1,10 (0,06)		311	7,65 (1,31)	-0,39 (0,06)	-0,47 [-0,63; -0,31]; < 0,001/ -0,71 [-0,87; -0,55]; < 0,001
104 Wochen	297/301	7,45 (1,35)/7,11 (1,14)	-0,71 (0,07)/-0,99 (0,06)		311	7,76 (1,32)	-0,32 (0,06)	-0,39 [-0,56; -0,22]; < 0,001/ -0,67 [-0,84; -0,50]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 238/252				Sitagliptin[°], N = 252			
Ausgangswert	238/252	7,77 (0,61)/7,80 (0,64)	-		252	7,77 (0,64)	-	-
26 Wochen	235/250	6,84 (0,79)/6,72 (0,88)	-0,91 (0,05)/-1,05 (0,05)		249	7,19 (0,84)	-0,56 (0,05)	-0,35 [-0,48; -0,21]; < 0,01/ -0,49 [-0,62; -0,36]; < 0,01
52 Wochen	235/250	7,01 (0,97)/6,84 (1,02)	-0,73 (0,06)/-0,92 (0,06)		249	7,34 (0,96)	-0,39 (0,06)	-0,35 [-0,50; -0,19]; < 0,001/ -0,53 [-0,68; -0,37]; < 0,001
104 Wochen	235/250	7,23 (1,08)/6,95 (1,03)	-0,53 (0,07)/-0,82 (0,06)		249	7,49 (1,03)	-0,26 (0,06)	-0,27 [-0,44; -0,10]; 0,002/ -0,56 [-0,72; -0,39]; < 0,001

	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Intervention			Vergleichstherapie			
Arechavaleta 2011	Glimepirid°, N = 518			Sitagliptin°, N = 516			
Ausgangswert	509	7,51 (0,76)	-	509	7,50 (0,70)	-	-
30 Wochen	509	7,02 (0,92)	-0,52 (0,04)	509	7,09 (0,86)	-0,46 (0,04)	-0,07 [-0,16; 0,02]; 0,283
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584			Sitagliptin°, N = 588			
Ausgangswert	584	7,6 (0,9)	-	588	7,7 (0,9)	-	-
52 Wochen	559	k. A.	-0,56 (0,04)	576	k. A.	-0,51 (0,04)	-0,04 [-0,13; 0,04]; 0,420
104 Wochen	559	k. A.	-0,35	576	k. A.	-0,33	-0,01 [-0,10; 0,08]; 0,828
Harmony 3	Glimipirid , N = 307			Sitagliptin , N =315			
Ausgangswert	307	8,1 (0,8)		302	8,1 (0,8)		
104 Wochen	299	7,8	-0,36 (0,064)	297	7,8	-0,28 (0,065)	-0,08 [-0,26; 0,10]; 0,380
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299			Liraglutid (1,8 mg)°, N = 300			
Ausgangswert	299	8,06 (0,81)	-	300	8,05 (0,79)	-	-
26 Wochen	293	6,65 (0,89)	-1,47 (0,05)	293	6,71 (0,89)	-1,40 (0,05)	-0,06 [-0,19; 0,07]; 0,170
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitäts- analyse^{##})	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 254			Liraglutid (1,8 mg)°, N = 243			
Ausgangswert	254	8,09 (0,76)	-	243	8,13 (0,75)	-	-
26 Wochen	252	6,68 (0,85)	-1,50 (0,05)	239	6,76 (0,90)	-1,44 (0,06)	-0,06 [-0,20; 0,08]; 0,188
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid°, N = 244			Liraglutid (1,8 mg)°, N = 242			
Ausgangswert	242	8,4 (1,0)	-	242	8,4 (1,0)	-	-
26 Wochen	242	k. A.	-0,98 (0,10)	242	k. A.	-1,00 (0,10)	0,00 [-0,20; 0,20]; 0,888

N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Intervention	Vergleichstherapie				
° + Metformin						
# Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %.						
## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m².						
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.11.5/11.6; <i>post-hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE 2.7.2.1-2.7.2.3, Studienbericht (70), Tabelle GBDE.11.4; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE.2.6.2.3; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1; indirekter Vergleich (17), Tabelle 2, Tabelle 3.						

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %, < 6,5 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 297/302		Sitagliptin [°] , N = 312				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
52 Wochen	297/302	145 (48,8)/174 (57,6)	312	103 (33,0)	1,94 [1,40; 2,69]; < 0,001/ 2,76 [1,99; 3,83]; < 0,001	1,48 [1,22; 1,80]; < 0,001/ 1,75 [1,45; 2,10]; < 0,001	0,16 [0,08; 0,24]; < 0,001/ 0,25 [0,17; 0,32]; < 0,001
104 Wochen	297/302	133 (44,8)/164 (54,3)	312	97 (31,1)	1,80 [1,29; 2,50]; < 0,001/ 2,63 [1,89; 3,66]; < 0,001	1,44 [1,17; 1,77]; < 0,001/ 1,75 [1,44; 2,12]; < 0,001	0,14 [0,06; 0,21]; < 0,001/ 0,232 [0,16; 0,32]; < 0,001
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %							
52 Wochen	297/302	86 (29,0)/126 (41,7)	312	60 (19,2)	1,71 [1,17; 2,50]; 0,005/ 3,01 [2,09; 4,32]; < 0,001	1,51 [1,13; 2,01]; 0,005/ 2,17 [1,67; 2,82]; < 0,001	0,10 [0,03; 0,17]; 0,005/ 0,23 [0,15; 0,30]; < 0,001
104 Wochen	297/302	72 (24,2)/118 (39,1)	312	44 (14,1)	1,95 [1,29; 2,95]; 0,001/ 3,91 [2,64; 5,79]; < 0,001	1,72 [1,22; 2,41]; 0,001/ 2,77 [2,04; 3,77]; < 0,001	0,10 [0,04; 0,16]; 0,002/ 0,250 [0,18; 0,32]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse [#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 235/250		Sitagliptin [°] , N = 249				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
52 Wochen	235/250	132 (56,2)/158 (63,2)	249	93 (37,4)	2,15 [1,49; 3,09]; < 0,001/ 2,88 [2,003; 4,143]; < 0,001	1,50 [1,24; 1,83]; < 0,001/ 1,69 [1,404; 2,039]; < 0,001	0,19 [0,10; 0,28]; < 0,001/ 0,26 [0,174; 0,343]; < 0,001
104 Wochen	235/250	116 (49,4)/152 (60,8)	249	85 (34,1)	1,88 [1,30; 2,71]; < 0,001/ 2,99 [2,08; 4,31]; < 0,001	1,45 [1,17; 1,79]; < 0,001/ 1,78 [1,46; 2,17]; < 0,001	0,15 [0,07; 0,24]; < 0,001/ 0,27 [0,18; 0,35]; < 0,001
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 6,5 % [*]							
52 Wochen	235/250	66 (28,1)/107 (42,8)	249	39 (15,7)	2,10 [1,35; 3,28]; < 0,001/ 4,03 [2,64; 6,16]; < 0,001	1,79 [1,26; 2,55]; < 0,001/ 2,73 [1,98; 3,77]; < 0,001	0,12 [0,05; 0,20]; 0,001/ 0,27 [0,20; 0,35]; < 0,001
104 Wochen	235/250	54 (23,0)/95 (38,0)	249	32 (12,9)	2,02 [1,25; 3,27]; 0,004/ 4,16 [2,65; 6,52]; < 0,001	1,79 [1,20; 2,67]; 0,004/ 2,96 [2,06; 4,24]; < 0,001	0,10 [0,03; 0,17]; 0,005/ 0,25; [0,18; 0,33]; < 0,001

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Nauck 2007/ Seck 2010 ^a	Glipizid°, N = 559		Sitagliptin°, N = 576				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
52 Wochen	559	285 (51,0)	576	299 (52,0)	0,96 [0,76; 1,22]; 0,755	0,98 [0,88; 1,10]; 0,755	-0,009 [-0,07; 0,05]; 0,755
104 Wochen	559	(39,0)	576	(42,0)	0,88 [0,70; 1,12]; 0,301	0,93 [0,81; 1,07]; 0,301	-0,030 [-0,08; 0,03]; 0,301
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 6,5 % [*]							
52 Wochen	559	(25,0)	576	(24,0)	1,04 [0,79; 1,36]; 0,774	1,03 [0,84; 1,26]; 0,774	0,007 [-0,04; 0,06]; 0,774
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin , N= 302				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
104 Wochen	299	94 (31,4)	297	94 (31,6)	0,99 [0,70; 1,40]; 0,956	0,99 [0,78; 1,26]; 0,956	-0,002 [-0,08; 0,08]; 0,974
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 6,5 % [*]							
104 Wochen	299	40 (13,4)	297	45 (15,2)	0,87 [0,55; 1,37]; 0,536	0,88 [0,60; 1,31]; 0,536	-0,018 [-0,08; 0,04]; 0,616
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299		Liraglutid (1,8 mg)°, N = 300				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
26 Wochen	293	200 (68,3)	293	199 (67,9)	1,02 [0,72; 1,44]; 0,929	1,01 [0,90; 1,12]; 0,929	0,003 [-0,08; 0,08]; 1,000
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %							
26 Wochen	293	160 (54,6)	293	149 (50,9)	1,16 [0,84; 1,61]; 0,363	1,07 [0,92; 1,25]; 0,363	0,038 [-0,05; 0,12]; 0,408

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitäts-analyse ^{##})	Dulaglutid (1,5 mg) [°] , N = 254		Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 243				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
26 Wochen	252	169 (67,1)	239	160 (67,0)	1,01 [0,69; 1,47]; 0,978	1,00 [0,89; 1,13]; 0,978	0,001 [-0,08; 0,08]; 1,000
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %							
26 Wochen	252	133 (52,8)	239	114 (47,7)	1,23 [0,86; 1,75]; 0,261	1,11 [0,93; 1,32]; 0,261	0,051 [-0,04; 0,14]; 0,301
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid [°] , N = 244		Liraglutid (1,8 mg) [°] , N = 242				
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %							
26 Wochen	244	89 (36,3)	242	102 (42,2)	0,79 [0,55; 1,14]; 0,201	0,87 [0,69; 1,08]; 0,201	-0,057 [-0,15; 0,03]; 0,234
Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %							
26 Wochen	244	54 (22,2)	242	60 (24,6)	0,86 [0,57; 1,31]; 0,489	0,89 [0,65; 1,23]; 0,489	-0,027 [-0,11; 0,05]; 0,558
°+ Metformin							
# Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %.							
## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² .							
* Das Erreichen eines HbA _{1c} -Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.							
ARD: absolute Risikoreduktion; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle 14.41, Tabelle 14.42, Tabelle 11.7.; <i>post-hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE.1.1.1., Tabelle DE2.7.7.1 – 2.7.7.6.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.11.6/11.7.; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE.1.1.1, DE.2.6.6.; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5.							

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 sank der mittlere HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen um 1,01 % unter Dulaglutid 0,75 mg, um 1,22 % unter Dulaglutid 1,5 mg und um 0,61 % im Sitagliptin-Vergleichsarm. Die Mittelwertdifferenz für die HbA_{1c}-Änderungen zum Ausgangswert zwischen der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg und dem Vergleichsarm mit Sitagliptin betrug -0,40 % und -0,61 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war der HbA_{1c}-Wert um 0,87 % bzw. 1,10 % (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) im Vergleich zu 0,39 % unter Sitagliptin gesunken. Die Mittelwertdifferenz für die HbA_{1c}-Änderungen zum Ausgangswert zwischen der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg und dem Vergleichsarm unter Sitagliptin lag bei -0,47 % bzw. -0,71 %. Zum Zeitpunkt 104 Wochen war der HbA_{1c}-Wert unter Dulaglutid 0,75 mg um 0,71 % und unter Dulaglutid 1,5 mg um 0,99 % gesunken. Im Vergleichsarm mit Sitagliptin war eine Senkung um 0,32 % zu beobachten, sodass sich gegenüber Sitagliptin Mittelwertdifferenzen für die HbA_{1c}-Änderung zum Ausgangswert von -0,39 % für Dulaglutid 0,75 mg und -0,67 % für Dulaglutid 1,5 mg ergaben.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 48,8 % unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 57,6 % unter Dulaglutid 1,5 mg. Im Vergleichsarm unter Sitagliptin erreichten nur 33,0 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Es ergab sich ein OR von 1,94 / 2,76 zu Gunsten von Dulaglutid. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten, lag unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) bei 29,0 % bzw. 41,7 %, während unter Sitagliptin nur 19,2 % der Patienten dieses Ziel erreichten. Es ergab sich ein OR von 1,71 bzw. 3,01 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg. Zum Zeitpunkt 104 Wochen erreichten 44,8 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 54,3 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Die Behandlung mit Sitagliptin führte nur bei 33,0 % der Patienten zum Erreichen dieses Ziels. Es ergab sich ein OR von 1,80 bzw. 2,63 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg. Für das Erreichen von HbA_{1c}-Werten ≤ 6,5 % ergab sich nach 104 Wochen ein ähnliches Bild. Während unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) 24,2% / 39,1 % der Patienten das Ziel erreichten, traf dies unter Sitagliptin nur auf 14,1 % der Patienten zu. Es ergab sich ein OR von 1,95 bzw. 3,91 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch Sensitivitätsanalysen untersucht, in welchen die Teilpopulationen der Studie AWARD-5 berücksichtigt wurde, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllte. Für die **adjustierten indirekten Vergleiche** zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010 wurde die folgende Sensitivitätsanalyse für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Neben den Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studie AWARD-5 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c} -Zielwertes $< 6,5 \%$ berücksichtigt.

Durch die Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der ITT-Population vollumfänglich bestätigt. Innerhalb der Population sank der mittlere HbA_{1c} -Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen um 0,95 % unter Dulaglutid 0,75 mg, um 1,05 % unter Dulaglutid 1,5 mg und um 0,56 % im Sitagliptin-Vergleichsarm. Die Mittelwertdifferenz für die HbA_{1c} -Werte betrug zwischen der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg und dem Vergleichsarm unter Sitagliptin -0,35 % und zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm -0,49 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war der HbA_{1c} -Wert um 0,73 % bzw. 0,92 % (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) gesunken im Vergleich zu 0,39 % unter Sitagliptin. Die Mittelwertdifferenz zwischen den HbA_{1c} -Werten für Dulaglutid 0,75 mg und dem Vergleichsarm betrug -0,35 % bzw. -0,53 %. Zum Zeitpunkt 104 Wochen war der HbA_{1c} -Wert unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg um 0,53 % und unter Dulaglutid 1,5 mg um 0,82 % gesunken. Im Vergleichsarm war eine Senkung um 0,26 % zu beobachten, sodass sich Mittelwertdifferenzen gegenüber Sitagliptin von -0,27 % für Dulaglutid 0,75 mg und -0,56 % für Dulaglutid 1,5 mg ergaben.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht hatten, lag zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 56,2 % unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 63,2 % unter Dulaglutid 1,5 mg. Im Vergleichsarm erreichten 37,4 % einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Es ergab sich ein OR von 2,15 / 2,88 zu Gunsten von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg). Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % erreichten, lag unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) bei 28,1 % bzw. 42,8 %, während unter Sitagliptin nur 15,7 % der Patienten diesen Bereich erreichten. Es ergab sich ein OR von 2,10 bzw. 4,03 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg. Zum Zeitpunkt 104 Wochen erreichten 49,4 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 60,8 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Die Behandlung mit Sitagliptin führte nur bei 34,1 % der Patienten zum Erreichen dieses Ziels. Es ergab sich ein OR von 1,88 bzw. 2,99 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg. Für das Erreichen von HbA_{1c}-Werten < 6,5 % ergab sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein ähnliches Bild. Während unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) 23,0 % / 38,0 % der Patienten Werte < 6,5 % erreichten, traf dies unter Sitagliptin nur auf 12,9 % der Patienten zu. Es ergab sich ein OR von 2,02 bzw. 4,16 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg.

Arechavaleta 2011

In der Studie Arechavaleta 2011 sank der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit Sitagliptin zum Zeitpunkt 30 Wochen um 0,46 %, während die Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid zu einer Reduktion um 0,52 % führte. So ergab sich eine Mittelwertdifferenz für die HbA_{1c}-Senkung vom Ausgangswert von -0,07 % zu Gunsten von Glimepirid.

Für die Endpunkte „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert – Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“, und „Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %“ standen für die ITT-Population aus der Studie Arechavaleta 2011 keine Informationen zur Verfügung.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 war der mittlere HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert um 0,51 % unter der Behandlung mit Sitagliptin und um 0,56 % unter Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid gesunken. Als Mittelwertdifferenz ergab sich daher ein Wert von -0,04 %. Zum Zeitpunkt 104 Wochen war der HbA_{1c}-Wert um 0,33 % unter Sitagliptin und um 0,35 % unter Glipizid gesunken. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen lag bei -0,01 %.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 52,0 % unter Sitagliptin und bei 51,0 % Glipizid-Arm. Es ergab sich ein OR von 0,96 zu Gunsten von Sitagliptin. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % erreichten, lag unter Sitagliptin Behandlung bei 24,0 % während unter Glipizid 24,0 % der Patienten dieses Ziel erreichten. Es ergab sich ein OR von 1,04 zu Gunsten von Glipizid. Zum Zeitpunkt 104 Wochen erreichten 42,0 % der Patienten unter Sitagliptin einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Unter Glipizid erreichten 39,0 % der Patienten dieses Ziel. Es ergab sich ein OR von 0,88 zu Gunsten Sitagliptin.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 wurde eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 0,28 % zum Zeitpunkt 104 Wochen unter Sitagliptin und um 0,36 % unter Glimepirid festgestellt. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen lag bei -0,08 %.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht hatten, lag zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 31,6 % unter Sitagliptin und bei 31,4 % unter Glimepirid. Das OR lag bei 0,99 zu Ungunsten des Sulfonylharnstoffs. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % erreichten, lag unter Sitagliptin bei 15,2 %, während unter Glimepirid 13,4 % der Patienten dieses Ziel erreichten. Es ergab sich ein OR von 0,87 zu Ungunsten von Glimepirid.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 sank der HbA_{1c}-Wert bis zum Zeitpunkt 26 Wochen unter Dulaglutid 1,5 mg um 1,47 % gegenüber dem Ausgangswert, und in der Liraglutid 1,8 mg Behandlungsgruppe um 1,40 %. Es ergab sich eine Mittelwertdifferenz von -0,06 % zwischen den HbA_{1c}-Reduktionen der Behandlungsgruppen (Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg). Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 68,3 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und 67,9 % unter Liraglutid 1,8 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Es ergab sich ein OR von 1,02 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg. Einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen 54,6 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und 50,9 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg. Es konnte ein OR von 1,16 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg ermittelt werden.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht, in welcher die Teilpopulation der Studie AWARD-6 berücksichtigt wurde, welche die Einschlusskriterien der Vergleichsstudie erfüllte. Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 wurde folgende Sensitivitätsanalyse für den Zeitpunkt 26 Wochen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \text{ \%}$ und $\leq 11,0 \text{ \%}$ (für Patienten mit Monotherapie)
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Durch die Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der ITT-Population vollumfänglich bestätigt. Innerhalb der Population sank der mittlere HbA_{1c} -Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen um 1,50 % in der Dulaglutid 1,5 mg-Behandlungsgruppe und um 1,44 % im Liraglutid 1,8 mg-Vergleichsarm. Die Mittelwertdifferenz zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm betrug -0,06 %.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert $< 7 \text{ \%}$ erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 67,1% unter Dulaglutid 1,5 mg. Im Vergleichsarm erreichten 67,0 % einen HbA_{1c} -Wert < 7 . Es ergab sich ein OR von 1,01 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert $\leq 6,5 \text{ \%}$ erreichten, lag unter Dulaglutid 1,5 mg bei 52,8 %, während unter Liraglutid 1,8 mg 47,7 % der Patienten dieses Ziel erreichten. Es ergab sich ein OR von 1,23 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) sank der mittlere HbA_{1c} -Wert von Studienbeginn bis Woche 26 um 1,00 % unter Liraglutid 1,8 mg, während die Behandlung mit Glimepirid eine Senkung um 0,98 % bewirkte. Die Mittelwertdifferenz lag bei 0,00 % zwischen den Studienarmen. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 42,2 % unter Liraglutid 1,8 mg und 36,3 % unter Glimepirid einen HbA_{1c} -Wert $< 7 \text{ \%}$. Es ergab sich OR von 0,79 zu Ungunsten des Sulfonylharnstoffs. Ein HbA_{1c} -Wert von $\leq 6,5 \text{ \%}$ konnte von 24,6 % der Patienten unter Liraglutid 1,8 mg und 22,2 % der Patienten aus dem Glimepirid-Vergleichsarm erzielt werden. Es ergab sich ein OR von 0,86 zu Ungunsten von Glimepirid.

Zusammenfassung der Ergebnisse Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 ergab sich für Dulaglutid (beide Dosierungen) sowohl im Hinblick auf die Änderung des HbA_{1c}-Werts als auch auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten, ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin. Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnte der signifikant vorteilhafte Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Sitagliptin ausnahmslos bestätigt werden.

Arechavaleta 2011

Im Hinblick auf die Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Zeitpunkt 30 Wochen gegenüber dem Ausgangswert ergaben sich für den Brückenkomparator Sitagliptin gegenüber Glimepirid vergleichbare Ergebnisse.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 zeigte sich zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Glipizid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin im Hinblick auf die Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, fiel jedoch unter Sitagliptin zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen größer aus. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % erreichten, war hingegen im Glipizid-Arm zum Zeitpunkt 52 Wochen nicht signifikant größer.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 zeigte sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin im Hinblick auf die Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und < 6,5 % erreichten, fiel jedoch unter Sitagliptin größer aus.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 zeigte sich im Hinblick auf die Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg. Auch der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 % erreichten, war zwischen den beiden Behandlungsgruppen, Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg, vergleichbar. Diese Ergebnisse konnten durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt werden.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) ergab sich sowohl im Hinblick auf die Änderung des HbA_{1c}-Werts als auch auf den Anteil der Patienten, die HbA_{1c}-Werte $< 7\%$ und $\leq 6,5\%$ erreichten, ein gegenüber Glimepirid vergleichbarer Effekt des Brückenkomparators Liraglutid 1,8 mg.

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.

Homogenität der Ergebnisse

Für den indirekten Vergleich der Ergebnisse zu dem Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ lagen zwei Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dulaglutid und vier Studien zur ZVT Sulfonylharnstoff plus Metformin vor. Demnach ergaben sich für die Studie AWARD-5 über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin drei mögliche indirekte Vergleiche zur ZVT. Der indirekte Vergleich 1 über die Studie Arechavaleta 2011 bezieht sich auf den Erhebungszeitpunkt 26/30 Wochen (AWARD-5/Arechavaleta 2011). Der indirekte Vergleich 2 über die Studie Nauck 2007/Seck 2010 bezieht sich auf die Erhebungszeitpunkte 52 Wochen und 104 Wochen. Der dritte Vergleich (indirekter Vergleich 3) mit der Studie Harmony 3 analysiert die Endpunkte zum Zeitpunkt 104 Wochen Studiendauer. Die unterschiedlichen Analysezeitpunkte führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Metaanalyse ein verzerrtes Bild ergäben. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Für die Studie AWARD-6 ist ein indirekter Vergleich (indirekter Vergleich 4) über die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) über den Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg + Metformin für den Analysezeitpunkt 26 Wochen möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Brückenkomparatoren der indirekten Vergleiche 1 und 3 erfolgte auch diesbezüglich keine Untersuchung auf Heterogenität der Ergebnisse.

Ergebnisse zu den Effekten

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ dargestellt.

Eine quantitative Zusammenfassung (Poolung) der Ergebnisse der indirekten Vergleiche ist nicht möglich, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterscheiden.

Tabelle 4-94: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen			
AWARD-5 - Arechavaleta 2011	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,33 [-0,52; -0,14]; 0,0006
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,54 [-0,72; -0,36]; < 0,0001
AWARD-5 - Arechavaleta 2011 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,28 [-0,46; -0,10]; 0,0019
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,42 [-0,60; -0,24]; < 0,0001
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,43 [-0,64; -0,22]; < 0,0001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,67 [-0,88; -0,46]; < 0,0001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,31 [-0,52; -0,10]; 0,0031
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,49 [-0,70; -0,28]; < 0,0001
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 104 Wochen			
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,38 [-0,57; -0,188]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,67 [-0,85; -0,47]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,26 [-0,45; -0,077]; 0,008
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,55 [-0,74; -0,36]; < 0,001
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 104 Wochen			
AWARD-5 – Harmony 3	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,31 [-0,56; -0,06]; 0,014
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,59 [-0,84; -0,34]; < 0,001
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 26 Wochen			
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,06 [-0,37; 0,25]; 0,7043
Dulaglutid vs. Glimepirid			

Indirekter Vergleich	Brückenkompparator	Vergleich	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) (Sensitivitätsanalyse^{##}) Dulaglutid vs. Glimepirid	Liraglutid 1,8 mg [°]	Dulaglutid 1,5 mg [°]	-0,06 [-0,38; 0,26]; 0,710
[°] + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: <i>versus</i> Quelle: indirekter Vergleich (16), Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3.			

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %, < 6,5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % zum Zeitpunkt 52 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010					
Dulaglutid vs. Glipizid					
< 7 %	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,01 [1,34; 3,00]; < 0,001	1,51 [1,20; 1,89]; < 0,001	0,17 [0,07; 0,26]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	2,86 [1,91; 4,28]; < 0,001	1,78 [1,43; 2,21]; < 0,001	0,26 [0,160; 0,35]; < 0,001
≤ 6,5 % vs. < 6,5 %*	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	1,65 [1,03; 2,62]; 0,035	1,46 [1,03; 2,08]; 0,036	0,09 [0,01; 0,17]; 0,036
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	2,89 [1,84; 4,54]; < 0,001	2,11 [1,51; 2,94]; < 0,001	0,22 [0,13; 0,30]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])					
Dulaglutid vs. Glipizid					
< 7 %	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,23 [1,45; 3,44]; < 0,001	1,53 [1,22; 1,92]; < 0,001	0,20 [0,09; 0,30]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	2,99 [1,94; 4,60]; < 0,001	1,72 [1,39; 2,14]; < 0,001	0,27 [0,17; 0,37]; < 0,001
< 6,5 %*	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,02 [1,20; 3,40]; 0,008	1,74 [1,16; 2,62]; 0,008	0,12 [0,03; 0,21]; 0,010
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	3,87 [2,34; 6,40]; < 0,001	2,65 [1,81; 3,88]; < 0,001	0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010					
Dulaglutid vs. Glipizid					
< 7 %	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,04 [1,36; 3,06]; < 0,001	1,55 [1,21; 2,00]; < 0,001	0,17 [0,07; 0,26]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	2,99 [1,99; 4,48]; < 0,001	1,88 [1,48; 2,39]; < 0,001	0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])					
Dulaglutid vs. Glipizid					
< 7 %	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,13 [1,38; 3,30]; < 0,001	1,56 [1,20; 2,02]; < 0,001	0,18 [0,08; 0,29]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	3,39 [2,20; 5,24]; < 0,001	1,92 [1,50; 2,45]; < 0,001	0,30 [0,20; 0,40]; < 0,001

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 – Harmony 3					
< 7 %	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	1,80 [1,29; 2,50]; < 0,001	1,44 [1,17; 1,77]; < 0,001	0,14 [0,06; 0,22]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	2,63 [1,89; 3,66]; < 0,001	1,75 [1,44; 2,12]; < 0,001	0,23 [0,15; 0,31]; < 0,001
≤ 6,5 % vs. < 6,5 %*	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	1,95 [1,29; 2,95]; 0,001	1,72 [1,22; 2,41]; 0,001	0,10 [0,04; 0,17]; 0,002
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	3,91 [2,64; 5,79]; < 0,001	2,77 [2,04; 3,77]; < 0,001	0,25 [0,178; 0,32]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen					
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
< 7 %	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	1,29 [0,78; 2,13]; 0,323	1,16 [0,91; 1,49]; 0,237	0,06 [-0,06; 0,18]; 0,305
≤ 6,5 %	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	1,35 [0,793; 2,29]; 0,270	1,20 [0,84; 1,72]; 0,310	0,06 [-0,05; 0,18]; 0,255
AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009) (Sensitivitätsanalyse^{##})					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
< 7 %	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	1,28 [0,76; 2,16]; 0,363	1,16 [0,90; 1,49]; 0,259	0,06 [0,06; 0,18]; 0,345
≤ 6,5 %	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	1,42 [0,82; 2,46]; 0,210	1,24 [0,86; 1,79]; 0,252	0,08 [-0,04; 0,19]; 0,191
°+ Metformin					
* Das Erreichen eines HbA _{1c} -Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.					
# Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %.					
## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² .					
ARD: absolute Risikoreduktion; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, vs.: versus					
Quelle: indirekterVergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5					

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid plus Metformin vs. Metformin plus Sulfonylharnstoff*AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ ergaben sich im indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-5 und Arechavaleta 2011 zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen Mittelwertdifferenzen von -0,33 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) und -0,54 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Das Ergebnis wurde durch die Betrachtung der Sensitivitätsanalyse bestätigt. In der Studienpopulation ergaben sich im indirekten Vergleich für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen Mittelwertdifferenzen von -0,28 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT und -0,42 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Für die Endpunkte „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert – Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“, und „Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %“ standen keine Informationen aus der Studie Arechavaleta 2011 für die ITT-Population zur Verfügung.

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 indirekt verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -0,43 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT bzw. -0,67 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten vergleichbare Werte von -0,38 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,67 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, wurde im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen der signifikante Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT bestätigt. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -0,31 % (Dulaglutid 0,75 mg) und -0,49 % (Dulaglutid 1,5 mg). Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -0,26 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,55 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Unter der 52 Wochen andauernden Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg erreichte ein signifikant größerer Anteil der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Der signifikante Vorteil konnte zum Zeitpunkt 104 Wochen ebenso nachgewiesen werden. Es ergab sich ein OR von 2,01 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 2,86 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das OR bei 2,04 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 2,99 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % bzw. < 6,5 % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein OR von 1,65 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg sowie ein OR von 2,89 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Daten zu dem Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnten aus der Studie Nauck 2007/Seck 2010 nicht entnommen werden und konnten daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen.

In der Sensitivitätsanalyse konnte der statistisch signifikante Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen bestätigt werden. Es ergab sich ein OR von 2,23 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 2,99 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das OR bei 2,13 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 3,39 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 6,5 % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein OR von 2,02 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT, sowie ein OR von 3,87 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT. Daten zu dem Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnten aus der Studie Nauck 2007/Seck 2010 nicht entnommen werden und konnten daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Harmony 3 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen ergaben Werte von -0,31 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,59 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Unter der 104 Wochen andauernden Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Es ergab sich ein OR von 1,80 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 2,63 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % war unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein OR von 1,95 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT sowie ein OR von 3,91 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

*AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich mit einer Mittelwertdifferenz von -0,06 % eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Bei der Betrachtung des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten, ergab sich mit einem OR von 1,29 ein nicht signifikant größerer Anteil in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe gegenüber der ZVT. Ebenso ergab sich mit einem OR von 1,35 eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg bezogen auf den Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt jene Ergebnisse. Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Zeitpunkt 26 Wochen erwies sich auch hier mit einer Mittelwertdifferenz von -0,06 % Dulaglutid 1,5 mg als vergleichbar gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Für Patienten, die zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht hatten, errechnete sich ein OR von 1,28 für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT. Für den Anteil der Patienten, deren HbA_{1c}-Werte ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen lagen, ergab sich ein OR von 1,42 und eine Vergleichbarkeit gegenüber der ZVT.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid und die ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltet. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Sitagliptin bzw. Liraglutid 1,8 mg, jeweils in Kombination mit Metformin, in diesen Vergleichen als Brückenkompator dienten.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2. verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.2.2 Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges – 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 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekte Vergleiche herangezogen wurden – „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“

Anzahl Studien	Studie	Intervention Dulaglutid + Metformin	Brückenkompatorator 1 Sitagliptin + Metformin	Brückenkompatorator 2 Liraglutid + Metformin	ZVT Sulfonylharnstoff* + Metformin
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 52 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/ Seck 2010		•		•
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 104 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/ Seck 2010		•		•

		Intervention	Brückenkomparator 1	Brückenkomparator 2	ZVT
Anzahl Studien	Studie	Dulaglutid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Liraglutid + Metformin	Sulfonylharnstoff* + Metformin
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 104 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Harmony 3		•		•
→indirekter Vergleich 3: AWARD-5 – Harmony 3					
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 26 Wochen					
1	H9X-MC-GBDE AWARD-6	•		•	
1	Nauck 2009, LEAD-2			•	•
→indirekter Vergleich 4: AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009)					
Quelle: Studienberichte (20, 70), Publikationen (3-7).					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 in Abschnitt 4.3.2.1.3 verwiesen.

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten (V4), 26 Wochen, 52 Wochen, 104 Wochen (LOCF) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Anhand der absoluten Änderung des Bauchumfanges (in cm)
Nauck 2007/ Seck 2010	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 104 Wochen (LOCF) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen Anhand der absoluten Änderung des Bauchumfanges (in cm)
Harmony 3	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten, 104 Wochen , 156 Wochen (LOCF) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg)
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten (V3), 26 Wochen (LOCF) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg)
Nauck 2009, LEAD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen (LOCF) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg)
kg: Kilogramm; LOCF: Last Observation Carried Forward; V: Visit/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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nauck 2007/Seck 2010	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Harmony 3	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
H9X-MC-GBDE AWARD-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nauck 2009, LEAD-2	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80); Arechavaleta 2011 Publikation und Registerbericht (3, 90); Nauck 2007/Seck 2010 Publikation und Registerbericht (4, 5, 94); LEAD-2 (Nauck 2009) Publikation und Registerbericht (7, 97); Harmony 3 Publikation und Registerbericht (6, 96).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

AWARD-5

Für die Studie AWARD-5 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ als niedrig eingestuft, da keine Aspekte gefunden wurden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

- In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.

- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Zudem sind Körpergewicht und Bauchumfang Messwerte, die frei von Subjektivität erhoben werden können.

Nauck 2007/Seck 2010

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Harmony 3

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation (Ahrén 2014) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

AWARD-6

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Zudem ist das Körpergewicht ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann.

LEAD-2 (Nauck 2009)

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009, Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Einzelstudien für die Endpunkte „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)		N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Intervention				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)^o, N = 302/304				Sitagliptin^o, N = 315			
Ausgangswert		86,22 (17,99)/86,67 (17,45)	-			85,97 (16,91)	-	-
26 Wochen	299/303	83,50 (17,90)/83,41 (17,26)	-2,63 (0,19)/-3,18 (0,18)		314	84,56 (16,69)	-1,46 (0,18)	-1,18 [-1,66; -0,70]; < 0,001 -1,72 [-2,20; -1,24]; < 0,001
52 Wochen	299/303	83,47 (17,85)/83,50 (17,40)	-2,60 (0,23)/-3,03 (0,22)		314	84,43 (16,55)	-1,53 (0,22)	-1,07 [-1,65; -0,48]; < 0,001 -1,50 [-2,08; -0,92]; < 0,001
104 Wochen	299/303	83,74 (17,51)/83,69 (17,35)	-2,39 (0,26)/-2,88 (0,25)		314	84,26 (16,62)	-1,75 (0,25)	-0,64 [-1,29; 0,01]; 0,054 -1,14 [-1,78; -0,49]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitätsanalyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)^o, N = 238/252				Sitagliptin^o, N = 252			
Ausgangswert	238/252	86,79 (18,36)/86,98 (17,84)	-		252	85,87 (16,73)	-	-
26 Wochen	236/251	84,08 (18,08)/83,70 (17,51)	-2,54 (0,22)/-3,13 (0,20)		251	84,48 (16,55)	-1,40 (0,20)	-1,14 [-1,69; -0,60]; < 0,001/ -1,73 [-2,26; -1,20]; < 0,001
52 Wochen	236/251	84,18 (18,01)/83,75 (17,79)	-2,28 (0,26)/-2,95 (0,25)		251	84,29 (16,30)	-1,48 (0,25)	-0,80 [-1,47; -0,14]; 0,170/ -1,48 [-2,13; -0,83]; < 0,001
104 Wochen	236/251	84,48 (17,66)/83,83 (17,73)	-2,02 (0,30)/-2,89 (0,28)		251	84,12 (16,35)	-1,68 (0,28)	-0,33 [-1,08; 0,41]; 0,379/ -1,21 [-1,94; -0,48]; 0,001
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid^o, N = 584				Sitagliptin^o, N = 588			
Ausgangswert	584	k. A.	-		588	k. A.	-	-
52 Wochen	584	k. A.	1,10 (0,28)		588	k. A.	-1,50 (0,28)	2,50 [2,00; 3,10]; < 0,001
104 Wochen	584	k. A.	0,70 [*]		588	k. A.	-1,60 ^{**}	2,30 [1,60; 3,00]; < 0,001

	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Intervention			Vergleichstherapie			
Harmony 3	Glimepirid , N = 307			Sitagliptin , N = 302			
Ausgangswert	307	91,8 (20,4)	-	302	90,3 (19,1)	-	-
104 Wochen	302	93,0	1,17 (0,237)	300	89,5	-0,86 (0,237)	2,03 [1,37; 2,69]; < 0,001
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299			Liraglutid (1,8 mg)°, N = 300			
Ausgangswert	299	93,82 (18,23)	-	300	94,35 (18,96)	-	-
26 Wochen	299	91,13 (18,54)	-2,90 (0,22)	299	90,90 (18,64)	-3,61 (0,22)	0,71 [0,17; 1,26]; 0,010
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitätsanalyse^{##})	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 254			Liraglutid (1,8 mg)°, N = 243			
Ausgangswert	254	90,07 (15,47)	-	243	90,51 (16,19)	-	-
26 Wochen	254	87,24 (15,58)	-3,11 (0,24)	243	87,38 (16,02)	-3,39 (0,24)	0,28 [-0,31;0,87]; 0,352
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid°, N = 244			Liraglutid (1,8 mg)°, N = 242			
Ausgangswert	242	k. A.	-	242		k. A.	-
26 Wochen	242	k. A.	1,00 (0,2)	242	k. A.	-2,80 (0,2)	3,80 [3,25; 4,35] ; < 0,0001
° + Metformin * es wurde keine SD angegeben, die Berechnung der MWD erfolgte stattdessen basierend auf den angegebenen Konfidenzintervallen Glipizid: [0,00; 1,30], Sitagliptin: [-2,30; -1,00]. # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20),Tabelle GBCF.11.11; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.11.10; <i>post-hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE.2.7.4.1-2.7.4.3, <i>post-hoc</i> Analyse (28),Tabelle DE.2.6.4.; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1; indirekterVergleich (17), Tabelle 2, Tabelle 3.							

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Veränderungen des Bauchumfanges“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Endwert MW cm (SD)	Veränderung MW cm (SE)	N	Endwert MW cm (SD)	Veränderung MW cm (SE)	MWD cm [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Intervention			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 302/304			Sitagliptin[°], N = 315			
Ausgangswert	301/299	102,78 (12,57)/103,23 (12,83)	-	312	102,49 (11,72)	-	-
52 Wochen	250/238	100,21 (12,33)/99,46 (13,13)	-2,05 (0,29)/-2,91 (0,29)	247	99,75 (11,26)	-1,45 (0,29)	-0,59 [-1,36; 0,17]; 0,128 -1,46 [-2,23; -0,69]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitätsanalyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 238/252			Sitagliptin[°], N = 252			
Ausgangswert	237/247	103,11 (12,70)/103,24 (13,01)	-	250	102,27 (11,51)	-	-
52 Wochen	228/237	100,89 (12,89)/100,14 (13,17)	-1,85 (0,31)/-2,81 (0,30)	242	100,41 (11,04)	-1,52 (0,29)	-0,33 [-1,11; 0,44]; 0,399/ -1,29 [-2,06; -0,53]; < 0,001
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid[°], N = 584			Sitagliptin[°], N = 588			
Ausgangswert	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-	-
52 Wochen	559	k. A.	0,70 (6,00)	576	k. A.	-1,40 (5,80)	2,10 [1,30; 2,80]; < 0,001
[°] + Metformin [#] Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berichtet, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle 11.15; <i>post-hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE.2.7.6.; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1.							

Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Veränderung des Körpergewichtes

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 ergab sich in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen eine Reduktion des mittleren Körpergewichts um 2,63 kg und in der Gruppe Dulaglutid 1,5 mg um 3,18 kg. Unter Sitagliptin lag die mittlere Gewichtsreduktion bei 1,46 kg. Die Mittelwertdifferenzen ergaben Werte von -1,18 kg bzw. -1,72 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin bzw. Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war das Körpergewicht der Patienten, die mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) behandelt wurden, um 2,6 kg / 3,03 kg, das Gewicht der Patienten im Sitagliptin-Studienarm war in dem genannten Zeitraum um 1,53 kg gesunken. Zum Zeitpunkt 52 Wochen betrugen die Mittelwertdifferenzen zwischen den Dulaglutid-Studienarmen (0,75 mg/1,5 mg) und Sitagliptin -1,07 kg und -1,50 kg. Auch zum Zeitpunkt 104 Wochen war die mittlere Gewichtsreduktion unter Dulaglutid 0,75 mg mit 2,39 kg und unter Dulaglutid 1,5 mg mit 2,88 kg höher als unter Sitagliptin, welches eine Reduktion um 1,75 kg bewirkte. Die Mittelwertdifferenzen betrugen -0,64 kg bzw. -1,14 kg zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus in Sensitivitätsanalysen untersucht, die diejenige Teilpopulationen der Studie AWARD-5 berücksichtigte, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllte. Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010 wurde die folgende Sensitivitätsanalyse für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $HbA_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse hinsichtlich der Effekte. Das mittlere Körpergewicht der Patienten sank unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bis zum Zeitpunkt 26 Wochen um 2,54 bzw. 3,13 kg, wohingegen die Behandlung mit Sitagliptin nur zu einer Reduktion im Mittel um 1,4 kg führte. Es ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -1,14 kg und -1,73 kg zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg. Zum Zeitpunkt 52 Wochen konnte eine Gewichtsreduktion von 2,28 kg unter Dulaglutid 0,75 mg und um 2,95 kg unter Dulaglutid 1,5 mg erreicht werden, während die Behandlung mit Sitagliptin zu einer Reduktion des Gewichtes von nur 1,48 kg führte. Die Mittelwertdifferenzen ergaben sich zu -0,80 kg und -1,48 kg für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin. Zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich die Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber der Behandlung mit Sitagliptin weiterhin vorteilhaft. Das mittlere Körpergewicht der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg konnte um 2,02 kg, das der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg um 2,89 kg gesenkt werden. Die Behandlung mit Sitagliptin erreichte eine mittlere Reduktion des Gewichtes um 1,68 kg. Die Mittelwertdifferenzen zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg betrugen -0,33 kg und -1,21 kg.

Arechavaleta 2011

Für den Endpunkt "Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges" standen keine Informationen für die ITT-Population aus der Studie Arechavaleta 2011 zur Verfügung.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 konnte unter Sitagliptin zum Zeitpunkt 52 Wochen eine mittlere Gewichtsreduktion um 1,50 kg und zum Zeitpunkt 104 Wochen um 1,60 kg dargestellt werden. Dem stand eine mittlere Gewichtszunahme um 1,10 kg zum Zeitpunkt 52 und 0,70 kg zum Zeitpunkt 104 Wochen unter Glipizid gegenüber. Die Mittelwertdifferenzen betrugen 2,50 kg zum Zeitpunkt 52 und 2,30 kg zum Zeitpunkt 104 Wochen.

Harmony 3

Unter der Behandlung mit Sitagliptin zeigte sich in der Studie Harmony 3 zum Zeitpunkt 104 Wochen eine mittlere Reduktion des Körpergewichtes von 0,86 kg, während die Behandlung mit Glimepirid zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 1,17 kg führte. Die Mittelwertdifferenz ergab einen Unterschied von 2,03 kg zu Ungunsten von Glimepirid.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 konnte zum Zeitpunkt 26 Wochen eine mittlere Reduktion des Körpergewichtes um 2,90 kg unter Dulaglutid 1,5 mg und 3,61 kg unter Liraglutid 1,8 mg beobachtet werden. Die Mittelwertdifferenz betrug 0,71 kg.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht, in welcher die Teilpopulation der Studie AWARD-6 berücksichtigt wurde, welche die Einschlusskriterien der Vergleichsstudie erfüllte. Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 wurde folgende Sensitivitätsanalyse für den Zeitpunkt 26 Wochen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \text{ \%}$ und $\leq 11,0 \text{ \%}$ (für Patienten mit Monotherapie)
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse hinsichtlich der Effekte in der ITT-Population. Das mittlere Körpergewicht der Patienten sank zum Zeitpunkt 26 Wochen um 3,11 kg unter Dulaglutid 1,5 mg, wohingegen Liraglutid 1,8 mg zu einer Reduktion um 3,39 kg führte. Es ergab sich eine Mittelwertdifferenz von 0,28 kg zu Gunsten von Liraglutid 1,8 mg.

LEAD-2 (Nauck 2009)

Die Studie Nauck 2007/Seck 2010 zeigte eine Reduktion des Körpergewichtes durch Liraglutid 1,8 mg von 2,80 kg, während die ebenfalls 26 Wochen andauernde Behandlung mit Glimepirid zu einer Erhöhung des Gewichtes um durchschnittlich 1,00 kg führte. Die Mittelwertdifferenz betrug 3,80 kg.

Veränderung des Bauchumfanges*AWARD-5*

Durch die Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) konnte zum Zeitpunkt 52 Wochen der Bauchumfang der Patienten im Mittel um 2,05 cm bzw. 2,91 cm reduziert werden. Die Behandlung von Sitagliptin zeigte eine Reduktion um 1,45 cm im genannten Zeitraum. Die Mittelwertdifferenzen betrugen -0,59 cm zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin, sowie -1,46 cm zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Effektrichtung. Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg führten zu einer Verringerung des Bauchumfanges von 1,85 cm und 2,81 cm, während Sitagliptin eine Reduktion um 1,52 cm bewirkte. Die Mittelwertdifferenzen betrugen -0,33 cm zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin, sowie -1,29 cm zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 wurde unter der Behandlung mit Sitagliptin eine mittlere Reduktion des Bauchumfanges um 1,40 cm erreicht. Die Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid resultierte hingegen in einer Zunahme des Bauchumfanges um 0,7 cm. Die Mittelwertdifferenz betrug 2,10 cm.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges:*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 zeigte sich im Hinblick auf den Endpunkt "Veränderungen des Körpergewichtes" sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen ein signifikanter Vorteil beider Dulaglutid-Dosierungen gegenüber dem Brückenkompparator Sitagliptin. Der beobachtete signifikante Effekt wurde durch die Sensitivitätsanalyse für die Dulaglutid 1,5 mg Dosierung zu jedem Erhebungszeitpunkt bestätigt. Für Dulaglutid 0,75 mg war der Vorteil zum Zeitpunkt 26 Wochen signifikant und zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen jeweils numerisch.

Im Hinblick auf die „Veränderung des Bauchumfanges“ zeigte Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen einen signifikanten Vorteil gegenüber dem Brückenkompparator Sitagliptin, während Dulaglutid 0,75 mg erneut numerisch vorteilhaft war. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte dieses Ergebnis.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 zeigte sich im Hinblick auf den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ sowohl zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch zum Zeitpunkt 104 Wochen ein signifikanter Vorteil für den Brückenkomparator Sitagliptin gegenüber Glipizid.

Die Veränderung des Bauchumfanges zeigte einen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit dem Brückenkomparator Sitagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 zeigte sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil des Sulfonylharnstoffs Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichtes.

AWARD-6

Die Studie AWARD-6 zeigte hinsichtlich des Endpunktes "Veränderung des Körpergewichtes" zum Zeitpunkt 26 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit dem Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg gegenüber Dulaglutid 1,5 mg. Der in der Sensitivitätsanalyse beobachtete gleichgerichtete Effekt zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichte keine statistische Signifikanz mehr.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) zeigte sich im Hinblick auf den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichtes" zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für den Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid.

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.

Homogenität der Ergebnisse

Für den indirekten Vergleich der Ergebnisse zu dem Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ lagen zwei Studien des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid und vier Studien zur ZVT Sulfonylharnstoff plus Metformin vor. Für den Endpunkt „Veränderungen des Bauchumfanges“ lag eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und eine Studie zur ZVT Sulfonylharnstoff plus Metformin vor. Demnach ergaben sich für die Studie AWARD-5 über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin drei mögliche indirekte Vergleiche zur ZVT. Der indirekte Vergleich 1 über die Studie Arechavaleta 2011 bezieht sich auf den Erhebungszeitpunkt 26/30 Wochen (AWARD-5/Arechavaleta 2011). Der indirekte Vergleich 2 über die Studie Nauck 2007/Seck 2010 bezieht sich auf die Erhebungszeitpunkte 52 Wochen und 104 Wochen. Der dritte Vergleich (indirekter Vergleich 3) mit der Studie Harmony 3 analysiert die Endpunkte zum Zeitpunkt 104 Wochen. Die unterschiedlichen Analysezeitpunkte führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Metaanalyse ein verzerrtes Bild ergäben. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Für die Studie AWARD-6 ist ein indirekter Vergleich (indirekter Vergleich 4) über die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) über den Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg + Metformin für den Analysezeitpunkt 26 Wochen möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Brückenkomparatoren der indirekten Vergleiche 1 und 3 erfolgte auch diesbezüglich keine Untersuchung auf Heterogenität der Ergebnisse.

Ergebnisse zu den Effekten

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für die Endpunkte „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ dargestellt.

Eine quantitative Zusammenfassung (Poolung) der Ergebnisse der indirekten Vergleiche ist nicht möglich, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterscheiden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Veränderung des Körpergewichtes“

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Veränderungen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 52 Wochen			
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-3,57 [-4,57; -2,57]; < 0,0001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-4,00 [-5,00 -3,01]; < 0,0001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-3,30 [-4,35; -2,25]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,98 [-5,02; -2,94]; < 0,001

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Veränderungen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen			
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-2,94 [-3,90; -1,99]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,44 [-4,39; -2,49]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-2,63 [-3,65; -1,61]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,51 [-4,52; -2,50]; < 0,001
Veränderungen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen			
AWARD-5 – Harmony 3	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-2,67 [-3,59; -1,75]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,17 [-4,09; -2,25]; < 0,001
Veränderungen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 Wochen			
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,09 [-3,87; -2,31]; < 0,0001
Dulaglutid vs. Glimepirid			
AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009) (Sensitivitätsanalyse^{##})	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,52 [-4,33; -2,71]; < 0,0001
Dulaglutid vs. Glimepirid			
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: indirekter Vergleich (16), Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3.			

Tabelle 4-103: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Veränderung des Bauchumfanges“

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	MWD cm [95 %-KI]; p-Wert
Veränderungen des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 52 Wochen			
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-2,69 [-3,76; -1,62]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,56 [-4,64; -2,49]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-2,43 [-3,51; -1,35]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,39 [-4,46; -2,32]; < 0,001

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	MWD cm [95 %-KI]; p-Wert
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi.			

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid vs. Metformin plus Sulfonylharnstoff

AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ standen keine Informationen aus der Studie Arechavaleta 2011 für die ITT-Population zur Verfügung.

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Veränderung des Körpergewichtes

Für die Untersuchung des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -3,57 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -4,00 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen ergaben von -2,94 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,44 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Glipizid.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -3,30 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,98 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -2,63 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,51 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Veränderung des Bauchumfanges

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kam es unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg weiterhin zu einer gegenüber der ZVT statistisch signifikant größeren Reduktion des Bauchumfanges. Die Mittelwertdifferenzen betrugen -2,69 cm für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,56 cm für den Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich im indirekten Vergleich für den Endpunkt "Änderung des Bauchumfanges" eine Bestätigung des statistisch signifikant vorteilhaften Effektes von Dulaglutid. Die Mittelwertdifferenzen betrugen -2,43 cm für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,39 cm für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Veränderung des Körpergewichtes

Für die Untersuchung des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich mit einer Mittelwertdifferenz von -3,09 kg Körpergewicht ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 26 Wochen mit einer Mittelwertdifferenz von -3,52 kg ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Veränderung des Körpergewichtes

Zwecks der Betrachtung des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Harmony 3 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Die Mittelwertdifferenzen nach 104 Wochen zeigten Werte von -2,67 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,17 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid und die ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltet. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Sitagliptin bzw. Liraglutid 1,8 mg in Kombination mit Metformin in diesen Vergleichen als Brückenkompator dienten.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2. verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.2.3 Sicherheit/Nebenwirkungen – 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 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekte Vergleiche herangezogen wurden – „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Brückenkomparator 1	Brückenkomparator 2	ZVT
		Dulaglutid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Liraglutid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
Sicherheit/Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Arechavaleta 2011		•		•
→indirekter Vergleich 1: AWARD-5 - Arechavaleta 2011					
Sicherheit/Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/ Seck 2010		•		•
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
Sicherheit/Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Nauck 2007/ Seck 2010		•		•

		Intervention	Brückenkomparator 1	Brückenkomparator 2	ZVT
Anzahl Studien	Studie	Dulaglutid + Metformin	Sitagliptin + Metformin	Liraglutid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
→indirekter Vergleich 2: AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010					
Sicherheit/Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
1	H9X-MC-GBCF AWARD-5	•	•		
1	Harmony 3		•		•
→indirekter Vergleich 3: AWARD-5 – Harmony 3					
Sicherheit/Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt 26 Wochen					
1	H9X-MC-GBDE AWARD-6	•		•	
1	Nauck 2009, LEAD-2			•	•
→indirekter Vergleich 4: AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009)					
Quelle: Studienberichte (20, 70), Publikationen (3-7).					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erneut dargestellt, es wird auf Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 in Abschnitt 4.3.2.1.3 verwiesen.

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 104 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: • ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA Guidelines (18)) • < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (EMA Guidelines (49)) <u>Definitionen:</u> <u>Gesamtrate der Hypoglykämien:</u> Die Gesamtrate der Hypoglykämien errechnet sich aus der Summe aller bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, vermutlich symptomatischen Hypoglykämien und unbestimmten Hypoglykämien (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)). <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)).

Studie	Operationalisierung
	<u>Asymptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). <u>Schwere Hypoglykämien:</u> Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon, oder Wiederbelebensmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen, bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Regeneration nach Gabe von Glukose oder Glukagon als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht war. <u>Schwere Hypoglykämien waren in die folgenden Subkategorien unterteilt:</u> 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 Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 104 Wochen Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE) Dabei wurden folgende UE als SUE eingestuft: • Todesfälle • stationäre Krankenhausaufenthalte • jegliche lebensbedrohliche Situation • anhaltende oder schwerwiegende Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit • Geburtsfehler/-schaden • jedes UE, dass durch den untersuchenden Arzt als schwerwiegend eingestuft wird Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE* Anhand der Anzahl 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 von besonderem Interesse sind. Darunter fielen: • den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse • das Pankreas betreffende Ereignisse • die Schilddrüse betreffende Ereignisse <u>Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Wurden im Rahmen der UE erhoben. Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem gastrointestinalen Ereignis. <u>Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Eine Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt waren: • abdominaler Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen) • Analytwerte $\geq 3 \times$ ULN oder • Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und wurde als SUE erfasst.

Studie	Operationalisierung
	Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (63, 64) erhoben. Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerte und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (<i>Clinical Event Classification</i> (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. <u>Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst, nach einem vorgegebenen Algorithmus evaluiert und adjudiziert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50 %, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 pg/mL waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL. Patienten mit einem Calcitoninwert > 100 pg/mL mussten die Studie beenden. Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende berichtete UE wie zum Beispiel endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht-spezifizierte, einschließlich Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle Informationen aus Schilddrüsen-Biopsien gesammelt soweit verfügbar.
Arechavaleta 2011	Erhebungszeitpunkt: 30 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis zum Erhebungszeitpunkt. <u>Definitionen:</u> <u>Gesamtrate der Hypoglykämien:</u> • symptomatische Hypoglykämie begleitet von einem Blutglukosewert $\leq 3,9$ mmol/L (≤ 70 mg/dL) • symptomatische Hypoglykämie ohne dokumentierten Blutglukosewert • symptomatische Hypoglykämie begleitet von einem Blutglukosewert $\leq 2,8$ mmol/L (≤ 50 mg/dL) • Episode, in der der Patient Fremdhilfe benötigte. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen verbunden sein. <u>Schwere Hypoglykämien:</u> Episode, in der der Patient Fremdhilfe benötigte. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen verbunden sein. Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
Nauck 2007/ Seck 2010	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 104 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis zum Erhebungszeitpunkt. <u>Definitionen:</u> <u>Gesamtrate der Hypoglykämien:</u> • symptomatische Hypoglykämien • Episoden, in der der Patient medizinische Fremdhilfe benötigte oder eine Episode besonderer Schwere vorlag (gekennzeichnet durch Bewusstseinstörungen oder Bewusstseinsverlust). <u>Schwere Hypoglykämien (nur 52 Wochen):</u> Episoden, in der der Patient medizinische Fremdhilfe benötigte oder eine Episode besonderer Schwere vorlag (gekennzeichnet durch Bewusstseinstörungen oder Bewusstseinsverlust). Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Studie	Operationalisierung
	(SUE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE Anhand der Anzahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
Harmony 3	Erhebungszeitpunkt: 104 Wochen, 156 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis zum Erhebungszeitpunkt. ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA Guidelines (18)). <u>Definitionen:</u> <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)). <u>Asymptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne typische Anzeichen/Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L). <u>Schwere Hypoglykämien :</u> Episode, in der der Patient Fremdhilfe benötigte. Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE) Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod und Anhand der Anzahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse - den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse - die Pankreas betreffende Ereignisse* - die Schilddrüse betreffende Ereignisse
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Erhebungszeitpunkt: 26 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: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA Guidelines (18)) < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (EMA Guidelines (49)) <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)). Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE und Anhand der Anzahl 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 von besonderem Interesse sind. Darunter fielen: - den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse <u>Gastrointestinaltrakt-betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Wurden im Rahmen der UE erhoben. Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem gastrointestinalen Ereignis.

Studie	Operationalisierung
Nauck 2009/ LEAD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend definierten Hypoglykämien: <u>Definitionen:</u> <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> • symptomatische Hypoglykämie begleitet von einem Blutglukosewert $< 3,1$ mmol/L (< 56 mg/dL) Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE Anhand der Anzahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis * In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.	

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBCF AWARD-5	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Arechavaleta 2011	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Nauck 2007/Seck 2010	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Harmony 3	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
H9X-MC-GBDE AWARD-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nauck 2009, LEAD-2	hoch	ja	ja	unklar	nein	hoch
Quelle: AWARD-5 und AWARD-6 Studienprotokoll (87, 88), Studienbericht (20, 70), Registerbericht (76, 80); Arechavaleta 2011 Publikation und Registerbericht (3, 90); Nauck 2007/Seck 2010 Publikation und Registerbericht (4, 5, 94); LEAD-2 (Nauck 2009) Publikation und Registerbericht (7, 97); Harmony 3 Publikation und Registerbericht (6, 96).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AWARD-5

Für die Studie AWARD-5 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ als niedrig eingestuft, da keine Aspekte gefunden wurden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

- Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde wo möglich über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert. Bei der Erhebung von Blutglukosewerten handelt es sich um eine objektive laborchemische Messung.
- Darüber hinaus wurden die Patienten neben Diät, Lebensstil, insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.

- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Außerdem wurden zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile wurden erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet.
- Im Kontext der Erfassung von Aspekten der Sicherheit und Nebenwirkungen wurden nach GCP/ICH alle berichteten Ereignisse unabhängig von möglichen Zusammenhängen unter Verwendung des MedDRA (Version 15.0) Kodierungssystem gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* systematisch erfasst. Im Rahmen des patientenrelevanten Endpunkts "Sicherheit/Nebenwirkungen" wurden alle entsprechenden Diabetes mellitus relevanten Ereignisse für alle Studienarme unter Verwendung der o.g. MedDRA Terminologie gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben).

Arechavaleta 2011

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation (Arechavaleta 2011) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Nauck 2007/Seck 2010

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen. Die Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

Harmony 3

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation (Ahrén 2014) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

AWARD-6

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-6 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde wo möglich über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert. Bei der Erhebung von Blutglukosewerten handelt es sich um eine objektive laborchemische Messung.
- Darüber hinaus wurden die Patienten neben Diät, Lebensstil, insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.
- In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.
- Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet.
- Im Kontext der Erfassung von Aspekten der Sicherheit und Nebenwirkungen wurden nach GCP/ICH alle berichteten Ereignisse unabhängig von möglichen Zusammenhängen im Sinne der unerwünschten Ereignisse unter Verwendung des MedDRA (Version 15.0) Kodierungssystem gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* systematisch erfasst. Im Rahmen des patientenrelevanten Endpunkts Sicherheit/Nebenwirkungen wurden alle entsprechenden Diabetes mellitus relevanten Ereignisse für alle Studienarme unter Verwendung der o.g. MedDRA Terminologie gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben).

LEAD-2 (Nauck 2009)

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009, Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden konnten. Die Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung konnte folglich nicht abschließend beurteilt werden.

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.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ dargestellt.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
26 Wochen							
Gesamtrate	302/304	12 (4,0)/24 (7,9)	315	12 (3,8)	1,04 [0,46; 2,36]; 0,920/2,16 [1,06; 4,41]; 0,030	1,04 [0,48; 2,29]; 0,920/2,07 [1,06; 4,07]; 0,030	0 [-0,03; 0,03]; 0,920/0,04 [0,00; 0,08]; 0,030
schwere	302/304	0,0 (0,0)/0,0 (0,0)	315	0,0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
52 Wochen							
Gesamtrate	302/304	16 (5,3)/31 (10,2)	315	15 (4,8)	1,12 [0,54; 2,31]; 0,764/2,27 [1,20; 4,30]; 0,010	1,11 [0,56; 2,21]; 0,764/2,14 [1,18; 3,89]; 0,010	0,01 [-0,03; 0,04]; 0,764/0,05 [0,01; 0,1]; 0,010
schwere	302/304	0,0 (0,0)/0 (0,0)	315	0,0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
104 Wochen							
Gesamtrate	302/304	26 (8,6)/39 (12,8)	315	27 (8,6)	1,01 [0,57; 1,77]; 0,987/1,57 [0,94; 2,64]; 0,086	1,00 [0,60; 1,68]; 0,987/1,50 [0,94; 2,38]; 0,086	0,00 [-0,04; 0,05]; 0,987/0,04 [-0,01; 0,09]; 0,086
bestätigte symptomatische	302/304	19 (6,3)/33 (10,9)	315	18 (5,7)	1,11 [0,57; 2,15]; 0,763/2,01 [1,11; 3,65]; 0,020	1,10 [0,59; 2,06]; 0,763/1,90 [1,09; 3,30]; 0,020	0,01 [-0,04; 0,05]; 0,895/0,05 [0,01; 0,10]; 0,029
asymptomatische	302/304	9 (3,0)/9 (3,0)	315	3 (1,0)	3,20 [0,86; 11,92]; 0,068/3,17 [0,85; 11,83]; 0,070	3,13 [0,86; 11,45]; 0,068/3,11 [0,85; 11,37]; 0,070	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,129/0,020 [-0,01; 0,05]; 0,131
schwere	302/304	0,0 (0,0)/0,0 (0,0)	315	0,0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts-analyse [#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
26 Wochen							
Gesamtrate	238/252	12 (5,0)/21 (8,3)	252	10 (4,0)	1,29 [0,54; 3,03]; 0,566/2,20 [1,01; 4,77]; 0,041	1,27 [0,56; 2,89]; 0,566/2,10 [1,01; 4,37]; 0,041	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,566/0,04 [0,00; 0,09]; 0,041
schwere	238/252	0 (0,0)/0 (0,0)	252	0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
52 Wochen							
Gesamtrate	238/252	15 (6,3)/27 (10,7)	252	13 (5,2)	1,24 [0,58; 2,66]; 0,584/2,21 [1,11; 4,38]; 0,021	1,22 [0,59; 2,51]; 0,584/2,08 [1,10; 3,93]; 0,021	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,584/0,06 [0,01; 0,10]; 0,021
schwere	238/252	0 (0,0)/0 (0,0)	252	0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
104 Wochen							
Gesamtrate	238/252	22 (9,2)/35 (13,9)	252	25 (9,9)	0,93 [0,51; 1,69]; 0,799/1,47 [0,85; 2,53]; 0,169	0,93 [0,54; 1,61]; 0,799/1,40 [0,86; 2,27]; 0,169	-0,01 [-0,06; 0,05];0,920/0,04 [-0,02; 0,10]; 0,215
schwere	238/252	0 (0,0)/0 (0,0)	252	0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
Arechavaleta 2011	Glimepirid°, N = 518		Sitagliptin°, N = 516				
30 Wochen							
Gesamtrate	519	114 (22,0)	516	36 (7,0)	3,75 [2,52; 5,58]; < 0,001	3,15 [2,21; 4,49]; < 0,001	0,15 [0,11; 0,19]; < 0,001
schwere	519	3 (0,6)	516	1 (0,2)	2,99 [0,31; 28,88]	2,98 [0,31; 28,58]	0,01 [-0,01; 0,01]
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen							
Gesamtrate	584	187 (32,0)	588	29 (4,9)	9,08 [6,01; 13,71]; < 0,001	6,49 [4,47; 9,44]; < 0,001	0,27 [0,23; 0,31]; < 0,001
schwere	584	7,0 (1,2)	588	1,0 (0,2)	7,12 [0,87; 58,07]	7,05 [0,87; 57,11]	0,010 [0,00; 0,02]
104 Wochen							
Gesamtrate	584	199 (34,1)	588	31 (5,3)	9,29 [6,23; 13,86]; < 0,001	6,46 [4,51; 9,27]; < 0,001	0,29 [0,25; 0,33]; < 0,001
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen							
bestätigte symptomatische	307	55 (17,9)	302	5 (1,7)	12,96 [5,11; 32,88]; < 0,001	10,82 [4,39; 26,66]; < 0,001	0,16 [0,11; 0,21]; < 0,001
asymptomatische	307	3 (1,0)	302	4 (1,3)	0,74 [0,16; 3,31]; 0,688	0,74 [0,17; 3,27]; 0,688	-0,003 [-0,02; 0,03]; 0,983

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 300				
26 Wochen							
bestätigte symptomatische	299	8 (2,68)	300	8 (2,67)	1,00 [0,37; 2,71]; 0,995	1,00 [0,38; 2,64]; 0,995	0,0001 [-0,03; 0,03]; 0,995
schwere	299	0,0 (0,0)	300	0,0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 56 mg/dL (3,1 mmol/L)**							
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitätsanalyse^{##})	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 254		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 243				
26 Wochen							
bestätigte symptomatische	254	1 (0,39)	243	3 (1,23)	0,32 [0,01; 3,98]; 0,363	0,35 [0,05; 2,50]; 0,363*	-0,008 [-0,10; 0,08]; 0,585
schwere	254	0,0 (0,0)	243	0,0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid[°], N = 244		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 242				
26 Wochen							
bestätigte symptomatische	242	41 (17,0)	242	7 (3,0)	6,85 [3,01; 15,6]; $< 0,001$	5,86 [2,68; 12,8]; $< 0,001$	0,14 [0,09; 0,19]; $< 0,001$
[°] + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . * Peto's Odds Ratio ** Der <i>Blutglukose-cut-off</i> ≤ 56 mg/dL wurde in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) und in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 berücksichtigt. ARD: absolute Risikoreduktion; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.12.55./14.238./14.239.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.14.171.; <i>post-hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE.1.2.1, Tabelle DE.2.7.3; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE.1.2.1., Tabelle DE.2.6.3.; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1; indirekter Vergleich (17), Tabelle 2, Tabelle 35.							

Hypoglykämien

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

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 waren bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 12 Patienten (4,0 %) unter Dulaglutid 1,5 mg und 24 Patienten (7,9 %) unter Dulaglutid 1,5 mg von Hypoglykämien (*cut-off* ≤ 70 mg/dL) betroffen. Bis zu diesem Zeitpunkt zeigte sich unter Sitagliptin bei 12 Patienten (3,8 %) ein entsprechendes Ereignis. Im Vergleich zu Sitagliptin ergab sich ein OR von 1,04 für Dulaglutid 0,75 mg und von 2,16 für Dulaglutid 1,5 mg. Schwere Hypoglykämien kamen in keinem der Studienarme vor.

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kam es bei insgesamt 16 Patienten (5,3 %) unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 31 (10,2 %) Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg zu hypoglykämischen Ereignissen. Die Behandlung mit Sitagliptin führte bei 15 Patienten (4,8 %) zu Hypoglykämien. Für den Vergleich der Dulaglutid 0,75 mg-Gruppe und Sitagliptin wurde ein OR von 1,12 und für den Vergleich der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe ein OR von 2,27 berechnet. Auch bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kam es zu keinem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es bei 26 Patienten (8,6 %), die mit Dulaglutid 0,75 mg behandelt wurden, bei 12,8 % der Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden und bei 27 Patienten (8,6 %) unter Sitagliptin zu Hypoglykämien. Die OR berechneten sich zu 1,01 bzw. 1,57. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien traten unter Dulaglutid 0,75 mg bei 19 Patienten (6,3 %) und unter Dulaglutid 1,5 mg bei 33 (10,9 %) Patienten auf, während unter Sitagliptin bei 18 Patienten (5,7 %) diese Ereignisse eintraten. Die OR ergaben 1,11 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin, sowie 2,01 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin. Asymptomatische Hypoglykämien wurden unter Dulaglutid (beide Dosierungen) bei jeweils 9 Patienten (3,0 %) berichtet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen traten diese Ereignisse bei 3 Patienten (1,0 %) Patienten unter Sitagliptin auf, so dass ein OR von 3,20 bzw. 3,17 (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) für den Vergleich der Dulaglutid-Studienarme mit dem Sitagliptin-Studienarm resultierten. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden weiterhin nicht dokumentiert.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch Sensitivitätsanalysen untersucht, in welchen die Teilpopulation der Studie AWARD-5 berücksichtigt wurde, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllte. Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010 wurde die folgende Sensitivitätsanalyse für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen waren 12 Patienten (5,0 %) unter Dulaglutid 1,5 mg und 21 Patienten (8,3 %) unter Dulaglutid 1,5 mg von Hypoglykämien (*cut-off* $\leq 70 \text{ mg/dL}$) betroffen, unter Sitagliptin war dies bei 10 Patienten (4,0 %) der Fall. Es ergab sich ein OR von 1,29 für den Vergleich zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin sowie von 2,20 für den Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin. Schwere Hypoglykämien kamen in keinem der Studienarme vor.

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kam es bei insgesamt 15 Patienten (6,3 %) unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 27 (10,7 %) Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg zu hypoglykämischen Ereignissen. Sitagliptin führte bei 13 Patienten (5,2 %) zu Hypoglykämien. Für den Vergleich gegen Sitagliptin wurde ein OR von 1,24 für Dulaglutid 0,75 mg und von 2,21 für Dulaglutid 1,5 mg berechnet. Auch bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kam es zu keinem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es bei 22 Patienten (9,2 %) unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 35 (13,9 %) Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg zu Hypoglykämien. Unter Sitagliptin traten bei 25 Patienten (9,9 %) entsprechende Ereignisse auf. Die OR berechneten sich zu 0,93 bzw. 1,47. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden weiterhin nicht beobachtet.

Arechavaleta 2011

In der Studie Arechavaleta 2011 wurden bis zum Zeitpunkt 30 Wochen bei 36 Patienten (7,0 %) unter Sitagliptin und bei 22,0 % der Patienten unter Glimepirid Hypoglykämien (*cut-off* ≤ 70 mg/dL) dokumentiert. Es ergab sich ein OR von 3,75 zu Ungunsten von Glimepirid. Schwere Hypoglykämien traten bei 0,2 % der Patienten unter Sitagliptin und bei 0,6 % der Patienten unter dem Sulfonylharnstoff auf. Das OR wurde zu 2,99 berechnet.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kam es bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 29 Patienten (4,9 %) unter Sitagliptin und bei 32,0 % der Patienten unter Glipizid zu hypoglykämischen Ereignissen (*cut-off* ≤ 70 mg/dL). Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen waren 31 Patienten (5,3 %) unter Sitagliptin und 199 (34,1 %) Patienten unter Glipizid betroffen. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab sich ein OR von 9,08 und bis zum Zeitpunkt 104 Wochen von 9,29 zu Ungunsten des Sulfonylharnstoffs. Schwere Hypoglykämien wurden bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 0,2 % der Sitagliptin-Patienten und 1,2 % der Glipizid-Patienten dokumentiert. Das OR wurde zu 7,12 berechnet.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 kam es bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 5 Patienten (1,7 %) unter Sitagliptin und 17,9 % der Patienten unter Glimepirid zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (*cut-off* ≤ 70 mg/dL). Das OR wurde mit 12,96 zu Ungunsten von Glimepirid berechnet. Asymptomatische Hypoglykämien traten bei 4 Patienten (1,3 %) unter Sitagliptin und 3 Patienten (1,0 %) unter Glimepirid auf. Das OR ergab 0,74 zu Gunsten von Glimepirid.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 kam es bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 8 Patienten (2,7 %) unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 8 Patienten (2,7 %) unter Liraglutid 1,8 mg zu bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen (*cut-off* ≤ 70 mg/dL). Ein OR von 1,00 wurde ermittelt. Schwere Hypoglykämien traten bei keinem der Patienten auf.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht, in welcher die Teilpopulation der Studie AWARD-6 berücksichtigt wurde, welche die Einschlusskriterien der Vergleichsstudie erfüllte. Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 wurde folgende Sensitivitätsanalyse für den Zeitpunkt 26 Wochen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $HbA_{1c} \geq 7,0 \%$ und $\leq 11,0 \%$ (für Patienten mit Monotherapie)
- $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und mussten nicht angepasst werden.

Neben der Anpassung der Einschlusskriterien wurde auch der Endpunkt der Studie AWARD- AWARD-6 angeglichen. So wurden bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert $< 56 \text{ mg/dL}$ ausgewertet.

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zur Studie AWARD-6 wurden bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei einem (0,4 %) der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei drei Patienten (1,2 %) im Liraglutid 1,8 mg-Studienarm bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit dem *cut-off* $< 56 \text{ mg/dL}$ berichtet. Es ergab sich ein OR von 0,32 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 wurde bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei sieben Patienten (3,0 %), die mit Liraglutid 1,8 mg behandelt wurden, und bei 41 (17,0 %) Patienten, die mit Sulfonylharnstoff therapiert wurden, bestätigte symptomatische Hypoglykämien dokumentiert (*cut-off* $< 56 \text{ mg/dL}$). Das OR betrug 6,85 für den Vergleich Sulfonylharnstoff zu Liraglutid 1,8 mg.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Hypoglykämien“:Blutglukose-cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 ergab sich bis zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen ein gegenüber dem Brückenkompator Sitagliptin statistisch signifikant nachteiliger Effekt von Dulaglutid 1,5 mg im Hinblick auf die Gesamtzahl hypoglykämischer Ereignisse (*cut-off* ≤ 70 mg/dL). Für Dulaglutid 0,75 mg war der Effekt lediglich numerisch nachteilig. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte Dulaglutid 1,5 mg ebenso einen numerischen Nachteil. Schwerwiegende Hypoglykämien traten während der Studie unter keiner der Behandlungen auf. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg gegenüber Sitagliptin in Bezug auf das Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien. Für Dulaglutid 1,5 mg zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Bei den asymptomatischen Hypoglykämien zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Nachteil für beide Dulaglutid-Dosierungen gegenüber Sitagliptin.

Die Sensitivitätsanalyse zeigte ebenso wie die Analyse der ITT-Population zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber dem Brückenkompator Sitagliptin hinsichtlich hypoglykämischer Ereignisse insgesamt. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich der beschriebene Effekt nur in numerischer Ausprägung. Dulaglutid 0,75 mg verhielt sich gegenüber Sitagliptin bis zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen numerisch nachteilig, zeigte aber bis zum Zeitpunkt 104 Wochen einen numerischen Vorteil. Da in der Gesamtpopulation keine schweren Hypoglykämien auftraten, traf dies auch nicht auf die in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigte Subpopulation zu.

Arechavaleta 2011

In der Studie Arechavaleta ergab sich bis zum Zeitpunkt 30 Wochen ein statistisch signifikant nachteiliger Effekt von Glimepirid gegenüber dem Brückenkompator Sitagliptin in Bezug auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse (*cut-off* ≤ 70 mg/dL). Auch im Hinblick auf schwere Hypoglykämien erwies sich der Sulfonylharnstoff als nachteilig, der Unterschied war allerdings numerisch.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 war der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (*cut-off* ≤ 70 mg/dL) bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen unter Glipizid statistisch signifikant höher als unter dem Brückenkompator Sitagliptin. Schwere Hypoglykämien traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ebenfalls häufiger unter Glipizid auf, der Effekt war jedoch nicht signifikant.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin im Hinblick auf bestätigte symptomatische Hypoglykämien ≤ 70 mg/dL. Ein numerischer Vorteil für Glimepirid ergab sich in Bezug auf asymptomatische Hypoglykämien.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 zeigte sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg mit dem Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg hinsichtlich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien ≤ 70 mg/dL. Schwere Hypoglykämien traten in der gesamten Studie nicht auf.

Blutglukose-cut-off: < 56 mg/dL (3,9 mmol/L)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse zur Studie AWARD-6 zeigte ebenfalls eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Liraglutid 1,8 mg hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien < 56 mg/dL.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) zeigte Glimepirid bis zum Zeitpunkt 26 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber dem Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg im Hinblick auf hypoglykämische Ereignisse (*cut-off* < 56 mg/dL).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Anzahl der Todesfälle							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
104 Wochen	302/304	0 (0,0)/1 (0,3)	315	2 (0,6)	n. b./ 0,52 [0,05; 5,73]; 1,000	n. b / 0,52 [0,05; 5,68]; 1,000	n. b / -0,003 [-0,01; 0,01]; 1,000
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse [#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
104 Wochen	238/252	0 (0,0)/1 (0,4)	252	2 (0,8)	n. b / 0,50 [0,01; 9,64]; 1,000	n. b / 0,51 [0,05; 4,95]; 1,000*	n. b / -0,004 [-0,09; 0,09]; 1,000
Arechavaleta 2011	Glimepirid°, N = 518		Sitagliptin°, N = 516				
30 Wochen	518	1 (0,2)	516	0 (0,0)	n. b	n. b	n. b
Nauck 2007/ Seck 2010 ^a	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
104 Wochen	584	8 (1,4)	588	1 (0,2)	8,15 [1,02; 65,39]	8,05 [1,01; 64,20]	0,01 [0,00; 0,02]
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen	307	3 (1,0)	302	1 (0,33)	2,97 [0,31; 28,72]; 0,6238	2,95 [0,31; 28,21]; 0,6238	0,007 [-0,01; 0,02]
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299		Liraglutid (1,8 mg), N = 300				
26 Wochen	299	0 (0,0)	300	0 (0,0)	n. b	n. b	n. b

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitäts-analyse^{##})	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 254		Liraglutid (1,8 mg), N = 243				
26 Wochen	254	0 (0,0)	243	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid°, N = 244		Liraglutid (1,8 mg)°, N = 242				
26 Wochen	242	0 (0,0)	242	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
26 Wochen	302/304	10 (3,3)/17 (5,6)	315	11 (3,5)	0,95 [0,40; 2,26]; 0,902/1,64 [0,75; 3,56]; 0,209	0,95 [0,41; 2,20]; 0,902/1,60 [0,76; 3,36]; 0,209	-0,002 [-0,03; 0,03]; 0,901/0,021 [-0,01; 0,05]; 0,210
52 Wochen	302/304	16 (5,3)/26 (8,6)	315	17 (5,4)	0,98 [0,49; 1,98]; 0,957/1,64 [0,87; 3,09]; 0,123	0,98 [0,51; 1,91]; 0,957/1,59 [0,88; 2,86]; 0,123	-0,001 [-0,04; 0,04]; 0,957/0,032 [-0,01; 0,07]; 0,123
104 Wochen	302/304	23 (7,6)/36 (11,8)	315	32 (10,2)	0,73 [0,42; 1,28]; 0,268/1,19 [0,72; 1,97]; 0,503	0,75 [0,45; 1,25]; 0,268/1,17 [0,74; 1,83]; 0,503	-0,025 [-0,07; 0,02]; 0,266/0,017 [-0,03; 0,07]; 0,503
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts-analyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
26 Wochen	238/252	7 (2,9)/13 (5,2)	252	8 (3,2)	0,92 [0,28; 2,97]; 1,000/1,66 [0,62; 4,70]; 0,373	0,93 [0,34; 2,52]; 1,000/1,63 [0,69; 3,85]; 0,373	-0,002 [-0,09; 0,09]; 1,000/0,020 [-0,07; 0,11]; 0,373
52 Wochen	238/252	11 (4,6)/22 (8,7)	252	13 (5,2)	0,89 [0,35; 2,21]; 0,836/1,76 [0,87; 3,57]; 0,115	0,90 [0,41; 1,96]; 0,836/1,69 [0,87; 3,28]; 0,115	-0,005 [-0,09; 0,08]; 0,948/0,036 [-0,01; 0,08]; 0,161
104 Wochen	238/252	18 (7,6)/32 (12,7)	252	26 (10,3)	0,71 [0,38; 1,33]; 0,286/1,26 [0,73; 2,19]; 0,402	0,73 [0,41; 1,30]; 0,286/1,23 [0,76; 2,00]; 0,402	-0,028 [-0,08; 0,02]; 0,364/0,024 [-0,03; 0,08]; 0,485
Arechavaleta 2011	Glimepirid°, N = 518		Sitagliptin°, N = 516				
30 Wochen	518	11 (2,1)	516	16 (3,1)	1,48 [0,68; 3,21]; 0,325	1,46 [0,68; 3,12]; 0,325	0,010 [-0,01; 0,03]; 0,324

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen	584	44 (7,5)	588	43 (7,3)	1,03 [0,67; 1,60]; 0,885	1,03 [0,69; 1,54]; 0,885	0,002 [-0,03; 0,03]; 0,885
104 Wochen	584	73 (12,5)	588	64 (10,9)	1,17 [0,82; 1,67]; 0,390	1,14 [0,84; 1,57]; 0,390	0,016 [-0,02; 0,05]; 0,389
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen	307	29 (9,4)	302	27 (8,9)	1,06 [0,61; 1,84]; 0,829	1,06 [0,64; 1,74]; 0,829	0,005 [-0,04; 0,05]; 0,940
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 302/304		Sitagliptin°, N = 315				
52 Wochen	302/304	231 (76,5)/233 (76,6)	315	219 (69,5)	1,43 [0,997; 2,040]; 0,052/ 1,44 [1,006; 2,058]; 0,046	1,10 [0,999; 1,211]; 0,052/ 1,10 [1,002; 1,213]; 0,046	0,070 [0,000; 0,139]; 0,063/ 0,071 [0,002; 0,141]; 0,057
104 Wochen	302/304	255 (84,4)/259 (85,2)	315	242 (76,8)	1,64 [1,09; 2,46]; 0,017/ 1,74 [1,15; 2,62]; 0,008	1,10 [1,02; 1,19]; 0,017/ 1,11 [1,03; 1,20]; 0,008	0,076 [0,01; 0,14]; 0,021/ 0,084 [0,02; 0,15]; 0,010
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
52 Wochen	238/252	184 (77,3)/195 (77,4)	252	173 (68,7)	1,56 [1,04; 2,33]; 0,031/ 1,56 [1,05; 2,32]; 0,027	1,13 [1,01; 1,26]; 0,031/ 1,13 [1,01; 1,25]; 0,027	0,009 [0,01; 0,17]; 0,040/ 0,009 [0,01; 0,16]; 0,035
104 Wochen	238/252	205 (86,1)/214 (84,9)	252	194 (77,0)	1,86 [1,16; 2,97]; 0,009/ 1,68 [1,07; 2,65]; 0,023	1,12 [1,03; 1,22]; 0,009/ 1,10 [1,01; 1,20]; 0,023	0,092 [0,02; 0,16]; 0,013/ 0,079 [0,01; 0,15]; 0,031
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen	584	444 (76,0)	588	419 (71,3)	1,28 [0,99; 1,66]; 0,064	1,07 [1,00; 1,14]; 0,064	0,048 [-0,00; 0,10]; 0,074
104 Wochen	584	480 (82,2)	588	452 (76,9)	1,39 [1,04; 1,85]; 0,024	1,07 [1,01; 1,13]; 0,024	0,053 [0,01; 0,10]; 0,029
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen	307	255 (83,1)	302	239 (79,1)	1,29 [0,86; 1,94]; 0,217	1,05 [0,97; 1,13]; 0,217	0,039 [-0,03; 0,11]; 0,257

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Studienabbrüche wegen UE							
H9X-MC-GBCF AWARD-5**	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
26 Wochen	302/304	12 (4,0)/22 (7,2)	315	14 (4,4)	0,89 [0,41; 1,96]; 0,777/ 1,68 [0,84; 3,34]; 0,138	0,89 [0,42; 1,90]; 0,777/ 1,63 [0,85; 3,12]; 0,138	-0,004 [-0,04; 0,03]; 0,777/ 0,028 [-0,01; 0,07]; 0,138
52 Wochen	302/304	23 (7,6)/33 (10,9)	315	30 (9,5)	0,78 [0,44; 1,38]; 0,399/ 1,16 [0,69; 1,95]; 0,584	0,8 [0,48; 1,35]; 0,399/ 1,14 [0,71; 1,82]; 0,584	-0,019 [-0,06; 0,03]; 0,399/ 0,013 [-0,03; 0,06]; 0,584
104 Wochen	302/304	64 (21,2)/63 (20,7)	315	65 (20,6)	1,00 [0,68; 1,46]; 0,981/ 0,99 [0,67; 1,45]; 0,947	1,00 [0,74; 1,35]; 0,981/ 0,99 [0,73; 1,34]; 0,947	-0,001 [-0,07; 0,06]; 0,981/ -0,002 [-0,07; 0,06]; 0,947
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse#)	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
26 Wochen	238/252	8 (3,4)/15 (5,6)	252	7 (2,8)	1,22 [0,38; 4,01]; 0,796/ 2,22 [0,83; 6,53]; 0,125	1,21 [0,45; 3,29]; 0,796/ 2,14 [0,89; 5,17]; 0,125	0,006 [-0,08; 0,09]; 0,910/ 0,032 [-0,06; 0,12]; 0,127
52 Wochen	238/252	13 (5,5)/25 (9,9)	252	21 (8,3)	0,64 [0,31; 1,30]; 0,211/ 1,21 [0,659; 2,226]; 0,536	0,66 [0,34; 1,28]; 0,211/ 1,19 [0,685; 2,070]; 0,536	-0,029 [-0,07; 0,02]; 0,284/ 0,016 [-0,034; 0,0066]; 0,643
104 Wochen	238/252	38 (16,0)/46 (18,2)	252	42 (16,7)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,834/ 1,12 [0,71; 1,77]; 0,639	0,96 [0,64; 1,43]; 0,834/ 1,10 [0,75; 1,60]; 0,639	-0,007 [-0,07; 0,06]; 0,930/ 0,016 [-0,05; 0,08]; 0,725
Arechavaleta 2011	Glimepirid°, N = 518		Sitagliptin°, N = 516				
30 Wochen	519	3 (0,6)	516	11 (2,1)	0,27 [0,07; 0,96]; 0,031	0,27 [0,08; 0,97]; 0,031	-0,016 [-0,03; 0,00]; 0,031
Nauck 2007/ Seck 2010 ^a	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen	584	21 (3,6)	588	16 (2,7)	1,33 [0,69; 2,58]; 0,393	1,32 [0,70; 2,51]; 0,393	0,009 [-0,01; 0,03]; 0,393
104 Wochen	584	29 (5,0)	588	23 (5,3)	1,28 [0,73; 2,25]; 0,381	1,27 [0,74; 2,17]; 0,381	0,011 [-0,01; 0,03]; 0,381
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen	307	14 (4,6)	302	11 (3,6)	1,26 [0,56; 2,83]; 0,568	1,25 [0,58; 2,71]; 0,568	0,009 [-0,03; 0,04]; 0,714

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 299		Liraglutid (1,8 mg), N = 300				
26 Wochen	299	18 (6,0)	300	18 (6,0)	1,00 [0,51; 1,97]; 1,000	1,00 [0,53; 1,89]; 1,000	0,000 [-0,04; 0,04]; 1,000
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitätsanalyse^{##})	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 254		Liraglutid (1,8 mg), N = 243				
26 Wochen	254	12 (4,72)	243	4 (1,65)	2,96 [0,88; 12,76]; 0,073	2,87 [0,94; 8,78]; 0,073	0,031 [-0,06; 0,12]; 0,073
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid[°], N = 244		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 242				
26 Wochen	242	8 (3,3)	242	29 (12,0)	0,25 [0,11; 0,56]; 0,0003	0,28 [0,13; 0,59]; 0,0003	-0,087 [-0,13; -0,04]; 0,0003
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdominelle Schmerzen)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 303/302		Sitagliptin[°], N = 315				
52 Wochen	302/304	12 (4,0)/18 (5,9)	315	10 (3,2)	1,26 [0,54; 2,97]; 0,593/ 1,92 [0,87; 4,23]; 0,101	1,25 [0,55; 2,85]; 0,593/ 1,86 [0,88; 3,98]; 0,101	0,008 [-0,02; 0,04]; 0,593/ 0,027 [-0,01; 0,06]; 0,101
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitätsanalyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 238/252		Sitagliptin[°], N = 252				
52 Wochen	238/	7 (2,9)/16 (6,4)	252	8 (3,2)	0,92 [0,28; 2,97]; 1,000/ 2,07 [0,82; 5,68]; 0,142	0,93 [0,34; 2,52]; 1,000/ 2,00 [0,87; 4,59]; 0,142	-0,002 [-0,09; 0,09]; 1,000/ 0,032 [-0,06; 0,12]; 0,143
Nauck 2007/ Seck 2010^a	Glipizid[°], N = 584		Sitagliptin[°], N = 588				
52 Wochen	584	12 (2,1)	588	16 (2,7)	0,75 [0,35; 1,60]; 0,455	0,76 [0,36; 1,58]; 0,455	-0,007 [-0,02; 0,01]; 0,455

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
52 Wochen	302/304	30 (9,9)/44 (14,5)	315	9 (2,9)	3,75 [1,75; 8,04]; < 0,001/ 5,75 [2,76; 12,01]; < 0,001	3,48 [1,68; 7,20]; < 0,001/ 5,07 [2,52; 10,20]; < 0,001	0,07 [0,03; 0,11]; < 0,001/ 0,12 [0,07; 0,16]; < 0,001
104 Wochen	302/304	36 (11,9)/49 (16,1)	315	18 (5,7)	2,23 [1,24; 4,03]; 0,006/ 3,17 [1,80; 5,58]; < 0,001	2,09 [1,21; 3,59]; 0,006/ 2,82 [1,68; 4,73]; < 0,001	0,062 [0,01; 0,11]; 0,010/ 0,104 [0,05; 0,16]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse [#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
52 Wochen	238/252	26 (10,9)/37 (14,7)	252	7 (2,8)	4,29 [1,76; 11,92]; < 0,001/ 6,02 [2,57; 16,30]; < 0,001	3,93 [1,74; 8,89]; < 0,001/ 5,29 [2,40; 11,63]; < 0,001	0,081 [-0,01; 0,17]; < 0,001/ 0,119 [0,03; 0,21]; < 0,001
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen	584	32 (5,5)	588	34 (5,8)	0,95 [0,58; 1,55]; 0,822	0,95 [0,59; 1,52]; 0,822	-0,003 [-0,03; 0,02]; 0,822
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen	307	(7,8)	302	(8,6)	0,90 [0,51; 1,61]; 0,722	0,91 [0,53; 1,55]; 0,722	-0,008 [-0,06; 0,04]; 0,835
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
52 Wochen	302/304	23 (7,6)/39 (12,8)	315	7 (2,2)	3,63 [1,53; 8,58]; 0,002/ 6,48 [2,85; 14,72]; < 0,001	3,43 [1,49; 7,87]; 0,002/ 5,77 [2,62; 12,71]; < 0,001	0,05 [0,02; 0,09]; 0,002/ 0,11 [0,06; 0,15]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse [#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
52 Wochen	238/252	36 (15,13)/42 (16,7)	252	14 (5,6)	3,03 [1,59; 5,78]; < 0,001/ 3,40 [1,81; 6,40]; < 0,001	2,72 [1,51; 4,92]; < 0,001/ 3,00 [1,68; 5,35]; < 0,001	0,096 [0,04; 0,15]; < 0,001/ 0,111 [0,06; 0,17]; < 0,001

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen	584	9 (1,5)	588	5 (0,9)	1,83 [0,61; 5,48]; 0,277	1,81 [0,61; 5,38]; 0,277	0,007 [-0,01; 0,02]; 0,277
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 303/302		Sitagliptin°, N = 315				
52 Wochen	302/304	42 (13,9)/53 (17,4)	315	16 (5,1)	3,02 [1,66; 5,50]; < 0,001/ 3,95 [2,20; 7,07]; < 0,001	2,74 [1,57; 4,76]; < 0,001/ 3,43 [2,01; 5,87]; < 0,001	0,088 [0,04; 0,13]; < 0,001/ 0,124 [0,07; 0,17]; < 0,001
104 Wochen	302/304	44 (14,6)/53 (17,4)	315	21 (6,7)	2,39 [1,38; 4,12]; 0,001/ 2,96 [1,74; 5,04]; < 0,001	2,19 [1,33; 3,59]; 0,001/ 2,62 [1,62; 4,23]; < 0,001	0,079 [0,03; 0,13]; 0,002/ 0,108 [0,05; 0,16]; < 0,001
H9X-MC-GBCF AWARD-5 (Sensitivitäts- analyse[#])	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 238/252		Sitagliptin°, N = 252				
52 Wochen	238/252	18 (7,6)/30 (11,9)	252	7 (2,8)	2,86 [1,13; 8,25]; 0,022/ 4,73 [1,98; 12,98]; < 0,001	2,72 [1,16; 6,40]; 0,022/ 4,29 [1,92; 9,58]; < 0,001	0,048 [-0,04; 0,14]; 0,028/ 0,091 [0,00; 0,18]; < 0,001
Nauck 2007/ Seck 2010	Glipizid°, N = 584		Sitagliptin°, N = 588				
52 Wochen	584	16 (2,7)	588	15 (2,6)	1,08 [0,53; 2,20]; 0,841	1,07 [0,54; 2,15]; 0,841	0,002 [-0,02; 0,02]; 0,840
Harmony 3	Glimepirid , N = 307		Sitagliptin ,N =302				
104 Wochen	307	(5,2)	302	(6,6)	0,78 [0,39; 1,53]; 0,461	0,79 [0,42; 1,49]; 0,461	-0,014 [-0,06; 0,03]; 0,571
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)							
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Dulaglutid (1,5 mg)°, N = 299		Liraglutid (1,8 mg)°, N = 300				
26 Wochen	299	118 (39,5)	300	115 (38,3)	1,05 [0,76; 1,46]; 0,777	1,03 [0,84; 1,26]; 0,777	0,01 [-0,07; 0,09]; 0,841

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDE AWARD-6 (Sensitivitäts-analyse^{##})	Dulaglutid (1,5 mg)[°], N = 254		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 243				
26 Wochen	254	76 (29,92)	243	63 (25,93)	1,22 [0,82; 1,81]; 0,321	1,15 [0,90; 1,533]; 0,321	0,04 [-0,04; 0,12]; 0,372
Nauck 2009, LEAD-2	Glimepirid[°], N = 244		Liraglutid (1,8 mg)[°], N = 242				
26 Wochen	242	41 (17)	242	106 (44)	0,26 [0,17; 0,39]; < 0,001	0,38 [0,28; 0,52]; < 0,001	-0,27 [-0,36; -0,19]; < 0,001
Patienten mit ≥ 1 das Pankreas betreffenden UE (Pankreatitis)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 303/302		Sitagliptin[°], N = 315				
104 Wochen	302/304	0 (0,0)/0 (0,0)	315	2 (0,63)	0,21 [0,000; 3,619]; 0,499/ 0,21 [0,000; 3,595]; 0,499	0,14 [0,009; 2,254]; 0,499*/ 0,14 [0,009; 2,239]; 0,499*	-0,006 [-0,085; 0,073]; 0,497/-0,006 [-0,085; 0,073]; 0,494
Harmony 3	Glimepirid[°], N = 307		Sitagliptin[°], N = 302				
104 Wochen	307	2 (0,7)	302	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Patienten mit ≥ 1 die Schilddrüse betreffenden UE (Schilddrüsenkarzinom)							
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 303/302		Sitagliptin[°], N = 315				
104 Wochen	302/304	0 (0,0)/1 (0,3)	315	0 (0,0)	n. b/n. b.	n. b/n. b.	n. b/n. b.
Harmony 3	Glimepirid[°], N = 307		Sitagliptin[°], N = 302				
104 Wochen	307	0 (0,0)	302	2 (0,7)	n. b.	n. b.	n. b.
[°] + Metformin * Peto's Odds Ratio ** In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA _{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.							

N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie				
# Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. In der Sensitivitätsanalyse wurden Todesfälle als unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.						
## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m².						
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						
Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.12.3./12.13./12.43./12.45.; Studienbericht (70), Tabelle GBDE.12.2.; <i>post-hoc</i> Analyse (27), Tabelle DE.1.4.0. – DE.1.4.6., DE.1.4.10. – DE.1.4.11, DE.2.6.3., DE.2.7.6., DE.2.7.8. – DE.2.7.11.; <i>post-hoc</i> Analyse (28), Tabelle DE.1.4.2. – DE.1.4.6., DE.14.10., DE.2.6.5., DE.2.6.7.; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5.						

Sicherheit/Nebenwirkungen:Todesfälle*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 war während der Studiendauer von 104 Wochen unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg kein und unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg ein Todesfall (0,3 %) aufgetreten. Im Sitagliptin-Studienarm verstarben zwei Patienten (0,6 %). Für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 0,52.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch Sensitivitätsanalysen untersucht, in welchen die Teilpopulationen der Studie AWARD-5 berücksichtigt wurde, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllte. Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010 wurde die folgende Sensitivitätsanalyse für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $HbA_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis der ITT-Studienpopulation mit einer OR von 0,50 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin.

Arechavaleta 2011

In der Studie Arechavaleta 2011 verstarb während der Studiendauer von 30 Wochen einer von 519 Patienten im Glimepirid-Studienarm, während unter der Sitagliptintherapie kein Todesfall auftrat. Ein OR wurde nicht berechnet.

Nauck 2007/Seck 2010

In der 104 Wochen andauernden Studie Nauck 2007/Seck 2010 verstarben in der Glipizid-Behandlungsgruppe acht Patienten (1,4 %) und in der Sitagliptin-Behandlungsgruppe starb ein Patient (0,2 %). Es wurde ein OR von 8,15 berechnet.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 verstarben während einer Studiendauer von 104 Wochen 3 Patienten (1,0 %) unter Glimepirid und ein Patient (0,3 %) unter Sitagliptin. Es ergab sich ein OR von 2,97.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 traten innerhalb von 26 Wochen keine Todesfälle auf.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der 26 Wochen andauernden Studie LEAD-2 (Nauck 2009) traten weder unter Glimepirid noch unter Liraglutid 1,8 mg Todesfälle auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) bei 3,3 % / 5,6 % der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, während im Sitagliptin-Studienarm bei 3,5 % der Patienten ≥ 1 SUE auftrat. Ein OR von 0,95 / 1,64 ergab sich für die Vergleiche von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) mit Sitagliptin.

In der Sensitivitätsanalyse wurde das Ergebnis bestätigt. Es ergab sich für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit Sitagliptin ein OR von 0,92 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,66.

Nach einer Studiendauer von 52 Wochen war bei 5,3 % / 8,6 % Patienten, die Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) erhielten, mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Bei 5,4 % der Patienten, die Sitagliptin erhielten, trat ≥ 1 SUE auf. Es wurde für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit Sitagliptin ein OR von 0,98 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit Sitagliptin ein OR von 1,64 berechnet.

Eine Bestätigung erfolgte durch die Sensitivitätsanalyse. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit Sitagliptin wurde ein OR von 0,89 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit Sitagliptin ein OR von 1,76 berechnet.

In der Studie traten bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 7,6 % / 11,8 % der Patienten unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) und 10,2 % der Patienten unter Sitagliptin mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergibt sich ein OR von 0,73. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin betrug 1,19.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin wurde ein OR von 0,71 berechnet, für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ein OR von 1,26.

Arechavaleta 2011

In der Studie Arechavaleta traten bei 2,1 % der Patienten unter Glimepirid und 3,1 % der Patienten unter Sitagliptin bis zum Zeitpunkt 30 Wochen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Für den Vergleich von Glimepirid und Sitagliptin wurde ein OR von 1,48 berechnet.

Nauck 2007/Seck 2010

Nach 52 Wochen trat bei 7,5 % der Glipizid-Patienten sowie bei 7,3 % der Sitagliptin-Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Es wurde ein OR von 1,03 für den Vergleich von Glipizid und Sitagliptin berechnet.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat bei 12,5 % der Glipizid-Patienten und bei 10,9 % der Sitagliptin-Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Das OR für den Vergleich von Glipizid und Sitagliptin wurde mit 1,17 berechnet.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 trat bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 8,9 % der Patienten unter Sitagliptin und 9,4 % der Patienten unter Glimepirid mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Das OR betrug 1,06 zu Ungunsten des Sulfonylharnstoffs.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 76,5 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg, 76,6 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg und bei 69,5 % der Patienten im Sitagliptin-Studienarm unerwünschte Ereignisse auf. Es ergaben sich OR von 1,43 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin sowie 1,44 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat unter Dulaglutid 0,75 mg bei 84,4 % der Patienten, unter Dulaglutid 1,5 mg bei 85,2 % der Patienten und unter Sitagliptin bei 76,8 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Es ergaben sich OR von 1,64 und 1,74 zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis der ITT-Population. Unter Dulaglutid 0,75 mg erlitten 77,3 %, unter Dulaglutid 1,5 mg 77,4 % und unter Sitagliptin 68,7 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis bis zum Zeitpunkt 52 Wochen. Es ergab sich ein OR von 1,56 sowohl für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin als auch Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen trat bei 86,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg, 84,9 % unter Dulaglutid 1,5 mg und 77,0 % unter Sitagliptin ein unerwünschtes Ereignis auf. Es ergab sich ein OR von 1,86 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin und ein OR von 1,68 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Sitagliptin.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 76,0 % der Patienten unter Glipizid und bei 71,3 % der Patienten unter Sitagliptin unerwünschte Ereignisse auf. Es ergab sich ein OR von 1,28.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen traten bei 82,2 % der Patienten unter Glipizid und bei 76,9 % der Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, unerwünschte Ereignisse auf. Es ergab sich ein OR von 1,39.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 kam es bis zum Zeitpunkt 104 Wochen 79,1 % der Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, zu einem unerwünschten Ereignis, in der mit Glimepirid-Gruppe waren es 83,1 %. Das OR für den Vergleich zwischen den Studienarmen ergab einen Wert von 1,29 zu Ungunsten des Sulfonylharnstoffs.

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*AWARD-5²⁸*

Von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 26 Wochen brachen 4,0 % / 7,2 % der mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) behandelten Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten brachen wegen unerwünschter Ereignisse 4,4 % die Studie ab. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit Sitagliptin wurde ein OR von 0,89 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit Sitagliptin ein OR von 1,68 berechnet.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis lediglich für Dulaglutid 1,5 mg. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 1,22. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ergab 2,22.

Nach 52 Wochen hatten 7,6 % / 10,9 % der Studienteilnehmer, die Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) erhielten und 9,5 % der Sitagliptin-Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin wurde mit 0,78 errechnet, das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin mit 1,16.

Eine Bestätigung der Ergebnisse lieferte die Sensitivitätsanalyse. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergibt sich ein OR von 0,64. Das OR des Vergleichs von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin beträgt 1,21.

Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen brachen 21,2 % / 20,7 % der Studienteilnehmer, die Dulaglutid (0,75/1,5 mg) einnahmen, und 20,3 % der Sitagliptin-Patienten wegen unerwünschter Ereignisse die Studie ab. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin errechnet sich das OR mit 1,00. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin beträgt 0,99.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis nicht. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 0,95. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin betrug 1,12.

Arechavaleta 2011

In der Arechavaleta-Studie aus dem Jahre 2011 brachen 0,6 % der 519 Glimepirid-Patienten und 2,1 % der 216 Sitagliptin-Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Das OR für den Vergleich von Glimepirid und Sitagliptin wurde mit 0,27 errechnet.

²⁸ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Nauck 2007/Seck 2010 Studie brachen 3,6 % der mit Glipizid behandelten Patienten und 5,3 % der 588 Sitagliptin-Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ab. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen traf dies auf 5,0 % der Glipizid-Patienten und 5,3 % der Sitagliptin-Patienten zu. Das OR für den Vergleich zwischen Glipizid und Sitagliptin bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug 1,33 und bis zum Zeitpunkt 104 Wochen 1,28.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 brachen bis zum Zeitpunkt 104 Wochen 4,6 % der Studienteilnehmer, die mit Glimepirid behandelt wurden, und 3,6 % der Studienteilnehmer des Sitagliptin-Studienarmes die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Dies entsprach einem OR von 1,26.

AWARD-6

In der Studie AWARD-6 brachen in beiden Behandlungsgruppen (Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 6,0 % der Patienten aufgrund mindestens eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab. Es ergab sich ein OR von 1,00.

Der Endpunkt wurde über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht, in welcher die Teilpopulation der Studie AWARD-6 berücksichtigt wurde, welche die Einschlusskriterien der Vergleichsstudie erfüllte. Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 wurde folgende Sensitivitätsanalyse für den Zeitpunkt 26 Wochen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $HbA_{1c} \geq 7,0 \%$ und $\leq 11,0 \%$ (für Patienten mit Monotherapie)
- $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis mit einem auch in dieser Analyse nicht signifikanten OR von 2,96 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) brachen bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 3,3 % der Patienten unter Glimepirid und 12,0 % der mit Liraglutid 1,8 mg Behandelten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Es ergab sich ein OR von 0,25.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominelle Schmerzen)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 4,0 % / 5,9 % der Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) Patienten und 3,2 % der Sitagliptin-Patienten abdominelle Schmerzen auf. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 1,26. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin betrug 1,92.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte lediglich das Ergebnis von Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 2,07. Das berechnete OR des Vergleiches von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab 0,92.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 traten bei 2,1 % der 584 mit Glipizid behandelten Patienten und bei 2,7 % der Sitagliptin-Patienten abdominelle Schmerzen auf. Für den Vergleich von Glipizid und Sitagliptin ergab sich ein OR von 0,75.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)*AWARD-5*

Nach 52 Wochen litten 9,9 % / 14,5 % der Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) Patienten und 2,9 % der Sitagliptin-Patienten an Diarrhoen. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 3,75, für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ein OR von 5,75. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich der Effekt auf die gleiche Weise. Bei 11,9 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 16,1 % der Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg kam es zum Auftreten von Diarrhoe. Im Sitagliptin-Studienarm wurden diese Ereignisse bei 5,7 % der Patienten dokumentiert. Das OR ergab einen Wert von 2,23 bzw. 3,17 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin betrug 4,29. Für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 6,02.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 litten 5,5 % der mit Glipizid behandelten Patienten an Diarrhoen. Bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten lag dieser Wert bei 5,8 %. Das OR für den Vergleich von Glipizid und Sitagliptin betrug 0,95.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 traten unter der Behandlung mit Sitagliptin bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 8,6 % der Patienten und unter der Behandlung mit Glimepirid bei 7,8 % der Patienten Diarrhoen auf. Das OR entsprach einem Wert von 0,90 zu Gunsten des Sulfonylharnstoffs.

Gastrointestinale UE (Erbrechen)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 litten 7,6 % / 12,8 % der Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) Patienten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen an Erbrechen, unter Sitagliptin erbrachen 2,2 %. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin berechnet sich das OR zu 3,63, für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin zu 6,48.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 3,03. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin betrug 3,40.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 litten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 1,5 % der mit Glipizid behandelten Patienten an Episoden von Erbrechen. Bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten erbrachen 0,9 % der 588 Patienten. Für den Vergleich von Glipizid und Sitagliptin ergab sich ein OR von 1,83.

Gastrointestinale UE (Übelkeit)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 trat bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 13,9 % / 17,4 % der mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) behandelten Patienten Übelkeit auf. Für den Vergleich zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin wurde ein OR von 3,02 berechnet. Für den Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 3,95. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kam es bei 14,6 % der Studienteilnehmer, die mit Dulaglutid 0,75 mg behandelt wurden, und bei 17,4 % der Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, zu Übelkeit. Unter den Studienteilnehmern im Sitagliptin-Studienarm litten 6,7 % an Übelkeit. Die OR ergaben 2,39 bzw. 2,96 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und Sitagliptin.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis bis zum Zeitpunkt 52 Wochen. Für den Vergleich zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Sitagliptin ergab sich ein OR von 2,86. Das OR für den Vergleich zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Sitagliptin betrug 4,73.

Nauck 2007/Seck 2010

Nach 52 Wochen litten 2,7 % der Glipizid-Patienten und 2,6 % der Sitagliptin-Patienten an Übelkeit. Das OR für den Vergleich zwischen Glipizid und Sitagliptin ergab 1,08.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 kam es bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei 6,6 % der Patienten im Sitagliptin-Studienarm und 5,2 % der Patienten im Glimepirid-Studienarm zu Übelkeit. Das OR für den Vergleich betrug 0,78 zu Gunsten des Sulfonylharnstoffs.

Gastrointestinale UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)*AWARD-6*

Insgesamt traten bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 39,5 % der 299 mit Dulaglutid 1,5 mg behandelten Patienten und bei 38,3 % der 300 mit Liraglutid 1,8 mg behandelten Patienten gastrointestinale UE auf. Das OR für den Vergleich zwischen Dulaglutid und Liraglutid 1,8 mg betrug 1,05.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurde eine Sensitivitätsanalyse vorgenommen. Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LEAD-2 (Nauck 2009) (7):

- $\text{HbA}_{1c}\text{-Wert} \geq 7,0 \% \leq 11,0 \%$
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis für Dulaglutid 1,5 mg. Das OR für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und Liraglutid 1,8 mg wird mit 1,22 bezeichnet.

Nauck 2009, LEAD-2

In dieser Studie litten 17,0 % der 242 mit Glimepirid behandelten Patienten an gastrointestinalen UE. Bei der Vergleichstherapie mit Liraglutid 1,8 mg traten bei 44,0 % der Behandelten gastrointestinale UE auf. Für den Vergleich von Glimepirid und Liraglutid 1,8 mg errechnete sich ein OR von 0,26.

Die Schilddrüse betreffende UE (medulläres Schilddrüsenkarzinom)

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 wurde bis zum Zeitpunkt 104 Wochen weder unter Dulaglutid 0,75 mg noch unter Sitagliptin bei einem der Studienpatienten ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg trat bei einem Patienten (0,3 %) dieses unerwünschte Ereignis auf. Ein OR wurden nicht berechnet.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 trat bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei zwei von insgesamt 302 Patienten unter Sitagliptin ein Schilddrüsenkarzinom auf. Im Glimepirid-Studienarm trat kein solches Ereignis ein. Ein OR wurde nicht berechnet.

Das Pankreas betreffende UE (Pankreatitis)

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 kam es bis zum Zeitpunkt 104 Wochen weder unter Dulaglutid 0,75 mg noch unter Dulaglutid 1,5 mg zu einer Pankreatitis. Unter Sitagliptin trat bei zwei Patienten (0,63 %) dieses unerwünschte Ereignis auf. Das OR ergab sich zu 0,21 für beide Dulaglutid-Dosierungen.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 trat bis zum Zeitpunkt 104 Wochen bei zwei von insgesamt 307 Patienten (0,7 %) unter Glimepirid eine Pankreatitis auf. Ein OR wurde nicht berechnet.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Sicherheit/Nebenwirkungen“:Todesfälle*AWARD-5*

Bezüglich des Endpunktes "Todesfälle" zeigte sich ein numerisch vorteilhafter Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin bis zum Zeitpunkt 104 Wochen. Dies galt sowohl für die Analyse, welche die gesamte Studienpopulation erfasst hatte, als auch für die Sensitivitätsanalyse.

Arechavaleta 2011

Hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen zeigte sich ein numerisch vorteilhafter Effekt des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glimepirid bis zum Zeitpunkt 30 Wochen.

Nauck 2007/Seck 2010

Es zeigte sich ein numerischer Vorteil des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glipizid in Bezug auf die eintretenden Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen.

Harmony 3

Es zeigte sich ein numerischer Vorteil des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glimepirid in Bezug auf die eintretenden Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*AWARD-5*

Nach 26, 52 und 104 Wochen konnte ein numerisch vorteilhafter Effekt von Dulaglutid 0,75 mg, aber ein nachteiliger Effekt von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin in Bezug auf das Auftreten von SUE beobachtet werden. Dies galt sowohl für die Analyse der gesamten Studienpopulation als auch für die Sensitivitätsanalyse.

Arechavaleta 2011

Im Hinblick auf den Endpunkt "SUE" konnte ein numerisch vorteilhafter Effekt von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin bis zum Zeitpunkt 30 Wochen gezeigt werden.

Nauck 2007/Seck 2010

Nach 52 und 104 Wochen zeigten sich numerische Vorteile des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glipizid im Hinblick auf das Auftreten von SUE.

Harmony 3

Für den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glimepirid.

Unerwünschte Ereignisse (UE)*AWARD-5*

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich Dulaglutid 0,75 mg numerisch nachteilig gegenüber Sitagliptin, während Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant im Nachteil war.

Bezüglich des Auftretens von UE zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigte einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg sowohl bis zum Zeitpunkt 52 als auch 104 Wochen gegenüber Sitagliptin.

Nauck 2007/Seck 2010

Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigte sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 ein numerisch nachteiliger Effekt von Glipizid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war der Nachteil von Glipizid statistisch signifikant.

Harmony 3

Nach 104 Wochen zeigte sich in der Studie Harmony 3 ein numerischer Nachteil von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse.

Studienabbrüche wegen UE*AWARD-5*

Nach 26, 52 und 104 Wochen zeigte sich ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg, aber ein numerisch nachteiliger Effekt von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin. Beide Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Arechavaleta 2011

In der Studie Arechavaleta 2011 zeigte sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche ein statistisch signifikanter Nachteil des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glimepirid.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 zeigte sich sowohl bis zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerisch nachteiliger Effekt von Glipizid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin im Hinblick auf die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von UE.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

AWARD-6

Nach 26 Wochen konnte in der Studie AWARD-6 kein Unterschied zwischen Dulaglutid und dem Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg im Hinblick auf die Anzahl der Studienabbrüche festgestellt werden. Das Ergebnis wurde durch die Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Das OR indiziert einen numerischen Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Liraglutid 1,8 mg.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 zeigte sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Glimepirid hinsichtlich des Endpunktes "Studienabbrüche aufgrund von UE".

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominale Schmerzen)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 zeigte sich bei Betrachtung der Gesamtstudienpopulation bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein numerisch nachteiliger Effekt von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin im Hinblick auf das Auftreten abdomineller Schmerzen. Die Sensitivitätsanalyse zeigte im Gegensatz dazu jedoch einen numerischen Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg. Der Effekt von Dulaglutid 1,5 mg zeigte einen numerischen Nachteil für die Gesamtpopulation, der in der Sensitivitätsanalyse bestätigt wurde.

Nauck 2007/Seck 2010

In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 konnte bei der Untersuchung des Endpunktes "abdominelle Schmerzen" bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein numerischer Vorteil des Brückenkomparators Sitagliptin gegenüber Glipizid beobachtet werden.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)*AWARD-5*

Hinsichtlich des Endpunktes "Diarrhoe" zeigten Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen in der Studie AWARD-5 einen signifikant nachteiligen Effekt gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin, welcher durch die Sensitivitätsanalyse bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bestätigt wurde.

Harmony 3

In Bezug auf den Endpunkt "Diarrhoe" zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen der Studie Harmony 3 ein numerischer Vorteil des Sulfonylharnstoffs Glimepirid im Vergleich zum Brückenkomparator Sitagliptin.

Nauck 2007/Seck 2010

Diarrhoen waren in der Studie Nauck 2007/Seck 2010 bis zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch seltener unter Glipizid als unter dem Brückenkomparator Sitagliptin.

Gastrointestinale UE (Erbrechen)*AWARD-5*

In der Studie AWARD-5 wurde für den Endpunkt "Erbrechen" bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein signifikant nachteiliger Effekt von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin festgestellt. Dieser Effekt fand Bestätigung durch die Sensitivitätsanalyse.

Nauck 2007/Seck 2010

Nach einer Studiendauer von 52 Wochen zeigte die Studie Nauck 2007/Seck 2010 einen numerischen Nachteil von Glipizid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin hinsichtlich des Endpunktes "Erbrechen".

Gastrointestinale UE (Übelkeit)*AWARD-5*

Bei der Betrachtung des Endpunktes "Übelkeit" zeigte sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen in der Studie AWARD-5 ein signifikanter Nachteil von Dulaglutid (0,75 mg / 1,5 mg) gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin. Der Effekt wurde bis zum Zeitpunkt 52 Wochen in der Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Nauck 2007/Seck 2010

Die Studie Nauck 2007/Seck 2010 zeigte bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hinsichtlich des Auftretens von Übelkeit einen numerischen Nachteil von Glipizid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 ergab sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin in Bezug auf das Auftreten von Übelkeit.

Gastrointestinale UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)*AWARD-6*

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen zeigte die Studie AWARD-6 einen numerischen Vorteil des Brückenkomparators Liraglutid 1,8 mg gegenüber Dulaglutid 1,5 mg hinsichtlich des kombinierten Endpunktes "Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit". Die Sensitivitätsanalyse bestätigte dieses Ergebnis.

LEAD-2 (Nauck 2009)

In der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bezogen auf den kombinierten Endpunkt "Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit" ein signifikanter Vorteil von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg.

Die Schilddrüse betreffende UE (Schilddrüsenkrebs)*AWARD-5*

Nach 104 Wochen ergab sich in Bezug auf das Auftreten Schilddrüsenkarzinomen zwischen den Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und unter Sitagliptin kein Unterschied. Unter Dulaglutid 1,5 mg trat eine numerisch höhere Anzahl von Ereignissen auf als unter der Behandlung mit dem Brückenkomparator Sitagliptin.

Harmony 3

Nach 104 Wochen ergab sich in der Studie Harmony 3 ein numerischer Vorteil von Glimepirid gegenüber dem Brückenkomparator Sitagliptin in Bezug auf das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen.

Das Pankreas betreffende UE (Pankreatitis)

AWARD-5

In der Studie AWARD-5 ergab sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber Sitagliptin.

Harmony 3

In der Studie Harmony 3 zeigte sich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein nachteiliger Effekt von Glimepirid gegenüber Sitagliptin.

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.

Homogenität der Ergebnisse

Für den indirekten Vergleich der Ergebnisse zu dem Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ lagen zwei Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dulaglutid und vier Studien zur ZVT Sulfonylharnstoff plus Metformin vor. Demnach ergaben sich für die Studie AWARD-5 über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin drei mögliche indirekte Vergleiche zur ZVT. Der indirekte Vergleich 1 über die Studie Arechavaleta 2011 bezieht sich auf den Erhebungszeitpunkt 26/30 Wochen (AWARD-5/Arechavaleta 2011). Der indirekte Vergleich 2 über die Studie Nauck 2007/Seck 2010 bezieht sich auf die Erhebungszeitpunkte 52 Wochen und 104 Wochen. Der dritte Vergleich (indirekter Vergleich 3) mit der Studie Harmony 3 analysiert die Endpunkte bis zum Zeitpunkt 104 Wochen Studiendauer. Die unterschiedlichen Analysezeitpunkte führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Metaanalyse ein verzerrtes Bild ergäben. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Für die Studie AWARD-6 ist ein indirekter Vergleich (indirekter Vergleich 4) über die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) über den Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg + Metformin für den Analysezeitpunkt 26 Wochen möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Brückenkomparatoren der indirekten Vergleiche 1 und 3 erfolgte auch in diesem Fall keine Untersuchung auf Heterogenität der Ergebnisse.

Ergebnisse zu den Effekten

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ dargestellt.

Eine quantitative Zusammenfassung (Pooling) der Ergebnisse der indirekten Vergleiche ist nicht möglich, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien bezüglich der Studiendauer, der Intervention bzw. Vergleichsintervention und der Studienpopulation zu stark unterscheiden.

Tabelle 4-110: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)					
AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid					
Gesamtrate	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,28 [0,11; 0,69]; 0,006	0,33 [0,14; 0,78]; 0,012	-0,15 [-0,20; -0,10]; < 0,0001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,58 [0,26; 1,3]; 0,186	0,66 [0,31; 1,41]; 0,282	-0,11 [-0,16; -0,05]; < 0,0001
AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid (Sensitivitätsanalyse [#])					
Gesamtrate	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,34 [0,13; 0,88]; 0,026	0,40 [0,17; 0,99]; 0,047	-0,14 [-0,19; -0,08]; < 0,0001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,59 [0,25; 1,40]; 0,229	0,67 [0,30; 1,50]; 0,329	-0,11 [-0,17; -0,05]; 0,0004
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid					
Gesamtrate	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,12 [0,05; 0,28]; < 0,0001	0,17 [0,08; 0,37]; < 0,0001	-0,27 [-0,32; -0,21]; < 0,0001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,25 [0,12; 0,53]; 0,0003	0,33 [0,16; 0,67]; 0,002	-0,22 [-0,28; -0,16]; < 0,0001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid (Sensitivitätsanalyse [#])					
Gesamtrate	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,14 [0,06; 0,32]; < 0,001	0,19 [0,08; 0,42]; < 0,0001	-0,26 [-0,32; -0,20]; < 0,0001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,24 [0,11; 0,54]; 0,0005	0,32 [0,15; 0,67]; 0,003	-0,22 [-0,28; -0,15]; < 0,0001
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid					
Gesamtrate	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,10 [0,05; 0,22]; < 0,001	0,16 [0,08; 0,29]; < 0,001	-0,29 [-0,35; -0,23]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,17 [0,09; 0,33]; < 0,001	0,23 [0,13; 0,42]; < 0,001	-0,25 [-0,31; -0,18]; < 0,001

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid (Sensitivitätsanalyse [#])					
Gesamtrate	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,10 [0,05; 0,20]; < 0,001	0,14 [0,08; 0,28]; < 0,001	-0,30 [-0,36; -0,23]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,16 [0,08; 0,31]; < 0,001	0,22 [0,12; 0,40]; < 0,001	-0,25 [-0,32; -0,18]; < 0,001
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)					
AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid					
bestätigte symptomatische	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,09 [0,03; 0,27]; < 0,001	0,10 [0,03; 0,31]; < 0,001	-0,16 [-0,22; -0,10]; < 0,001
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,16 [0,05; 0,47]; < 0,001	0,18 [0,06; 0,51]; 0,001	-0,11 [-0,17; -0,05]; < 0,001
asymptomatische	Sitagliptin°	Dulaglutid 0,75 mg°	4,35 [0,59; 32,10]; 0,150	4,24 [0,59; 30,55]; 0,151	0,02 [-0,00; 0,05]; 0,093
	Sitagliptin°	Dulaglutid 1,5 mg°	4,32 [0,58; 31,88]; 0,152	4,21 [0,59; 30,35]; 0,153	0,02 [-0,00; 0,05]; 0,095
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. < 56 mg/dL (3,1 mmol/L))					
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid					
bestätigte symptomatische	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,15 [0,040; 0,53]; 0,0035	0,17 [0,05; 0,59]; 0,0054	-0,14 [-0,20; -0,08]; < 0,0001
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (< 56 mg/dL (3,1 mmol/L))*					
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid (Sensitivitätsanalyse ^{##})					
bestätigte symptomatische	Liraglutid 1,8 mg°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,05 [0,00; 0,523]; 0,0129	0,05 [0,01; 0,59]; 0,0169	-0,15 [-0,20; -0,09]; < 0,0001
°+ Metformin					
# Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %.					
## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² .					
* In der Sensitivitätsanalyse wurde der <i>cut-off</i> : < 56 mg/dL berücksichtigt, da dies dem Endpunkt der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) entspricht.					
ARD: absolute Risikoreduktion; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					
Quelle: indirekter Vergleich (16), Tabelle 1; Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekterVergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3,					

Indirekter Vergleich	Brückenkompparator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5.					

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin*AWARD-5 (26 Wochen) - Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)*

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-5 und Arechavaleta 2011 bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 30 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Im Hinblick auf die Gesamtheit hypoglykämischer Ereignisse ergab sich ein OR von 0,28 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,58 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, zeigte sich für den Endpunkt eine Bestätigung der Ergebnisse. Es ergab sich erneut ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg.

Die Erfassung der schweren hypoglykämischen Ereignisse konnte im indirekten Vergleich aus methodischen Gründen nicht ausgewertet werden, da in der Studie AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kein entsprechendes Ereignis eintrat. In der Studie Arechavaleta 2011 traten unter der Behandlung mit der ZVT allerdings bei drei von insgesamt 519 Patienten innerhalb von 30 Wochen Ereignisse ein, die als schwere Hypoglykämien eingestuft wurden.

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)*

Im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) zwischen der Studie AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Im Hinblick auf die Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 0,12 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,25 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die OR bei 0,10 bzw. 0,17.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen eine Bestätigung des beschriebenen statistisch signifikanten Vorteils von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT. Im Hinblick auf die Patienten, die mindestens ein hypoglykämisches Ereignis erlitten, ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 0,14 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,24 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das OR bei 0,10 bzw. 0,16.

Die Erfassung der schweren hypoglykämischen Ereignisse konnte im indirekten Vergleich aus methodischen Gründen nicht ausgewertet werden, da in der Studie AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kein entsprechendes Ereignis eintrat. In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 traten unter der ZVT allerdings bei sieben von insgesamt 584 Patienten innerhalb von 52 Wochen Ereignisse ein, welche als schwere Hypoglykämien eingestuft wurden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen wurden die Ereignisse bei neun Patienten berichtet.

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Im Hinblick auf die Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis ergab sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein OR von 0,09 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,16 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. In Bezug auf das Auftreten asymptomatischer Hypoglykämien war Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber der ZVT numerisch im Nachteil, wobei es in beiden Studien zu nur wenigen asymptomatischen Hypoglykämien kam.

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid (cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. cut-off ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L))

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. *cut-off* ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L)) im Hinblick auf die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigte sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) mit einem OR von 0,15.

Blutglukose-cut-off < 56 mg/dL

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off* ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L)) ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) im Hinblick auf die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien mit einem OR von 0,05.

Schwere Hypoglykämien traten in keiner der beiden verglichenen Studien auf.

.

Tabelle 4-111: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	-	-	-
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,06 [0,00; 1,53]; 0,090	0,06 [0,00; 1,53]; 0,090	-0,015 [-0,03; 0,00]; 0,046
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	-	-	-
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,06 [0,00; 1,48]; 0,086	0,063 [0,00; 1,51]; 0,088	-0,016 [-0,03; 0,00]; 0,061
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 - Harmony 3	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	-	-	-
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,17 [0,01; 4,75]; 0,300	0,18 [0,01; 4,72]; 0,300	-0,010 [-0,03; 0,01]; 0,266
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen					
AWARD-5 - Arechavaleta 2011	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,64 [0,20; 2,06]; 0,457	0,65 [0,21; 2,02]; 0,455	-0,012 [-0,05; 0,02]; 0,512
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,11 [0,37; 3,33]; 0,852	1,10 [0,38; 3,17]; 0,865	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,564
AWARD-5 - Arechavaleta 2011 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,63 [0,17; 2,28]; 0,478	0,63 [0,18; 2,22]; 0,477	-0,012 [-0,05; 0,02]; 0,512
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,13 [0,34; 3,69]; 0,846	1,11 [0,35; 3,51]; 0,855	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,621
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,95 [0,42; 2,17]; 0,902	0,95 [0,44; 2,07]; 0,903	-0,003 [-0,05; 0,04]; 0,893
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,59 [0,74; 3,43]; 0,239	1,54 [0,75; 3,15]; 0,238	0,029 [-0,02; 0,08]; 0,251

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,86 [0,34; 2,19]; 0,756	0,87 [0,36; 2,10]; 0,756	-0,008 [-0,06; 0,04]; 0,760
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,70 [0,74; 3,92]; 0,210	1,64 [0,76; 3,57]; 0,210	0,034 [-0,02; 0,09]; 0,220
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,62 [0,32; 1,21]; 0,163	0,65 [0,36; 1,19]; 0,165	-0,042 [-0,10; 0,02]; 0,160
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,01 [0,56; 1,89]; 0,961	1,01 [0,59; 1,76]; 0,958	0,001 [-0,06; 0,06]; 0,983
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,61 [0,30; 1,25]; 0,178	0,64 [0,33; 1,23]; 0,179	-0,044 [-0,11; 0,02]; 0,170
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,08 [0,56; 2,08]; 0,816	1,07 [0,60; 1,92]; 0,815	0,008 [-0,06; 0,07]; 0,822
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 - Harmony 3	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,69 [0,31; 1,51]; 0,347	0,71 [0,35; 1,45]; 0,347	-0,030 [-0,10; 0,03]; 0,352
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,12 [0,53; 2,36]; 0,769	1,10 [0,56; 2,16]; 0,774	0,012 [-0,06; 0,08]; 0,732
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,11 [0,72; 1,74]; 0,630	1,03 [0,92; 1,16]; 0,610	0,022 [-0,06; 0,11]; 0,617
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,13 [0,72; 1,75]; 0,603	1,03 [0,92; 1,16]; 0,586	0,024 [-0,06; 0,11]; 0,592
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,22 [0,75; 1,97]; 0,424	1,06 [0,93; 1,20]; 0,408	0,039 [-0,05; 0,13]; 0,412
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,22 [0,76; 1,96]; 0,410	1,06 [0,93; 1,20]; 0,397	0,040 [-0,05; 0,13]; 0,399
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,18 [0,72; 1,94]; 0,517	1,03 [0,93; 1,13]; 0,578	0,023 [-0,05; 0,10]; 0,561
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,25 [0,76; 2,06]; 0,382	1,04 [0,94; 1,14]; 0,457	0,031 [-0,05; 0,11]; 0,436

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,34 [0,77; 2,32]; 0,300	1,05 [0,94; 1,16]; 0,386	0,038 [-0,04; 0,12]; 0,361
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,21 [0,71; 2,07]; 0,481	1,03 [0,93; 1,14]; 0,554	0,026 [-0,06; 0,11]; 0,533
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 - Harmony 3	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,27 [0,71; 2,25]; 0,422	1,05 [0,94; 1,17]; 0,408	0,037 [-0,05; 0,13]; 0,410
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	1,34 [0,75; 2,40]; 0,318	1,06 [0,95; 1,18]; 0,320	0,044 [-0,04; 0,13]; 0,318
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen*					
AWARD-5 - Arechavale ta 2011	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	3,33 [0,74; 15,02]; 0,117	3,33 [0,75; 14,46]; 0,113	0,010 [-0,02; 0,05]; 0,540
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	6,28 [1,47; 26,95]; 0,013	6,01 [1,44; 25,04]; 0,014	0,044 [0,00; 0,08]; 0,031
AWARD-5 - Arechavale ta 2011 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	4,57 [0,88; 23,68]; 0,070	4,46 [0,89; 22,47]; 0,070	0,022 [-0,01; 0,06]; 0,210
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	8,32 [1,72; 40,19]; 0,008	7,89 [1,68; 37,03]; 0,009	0,048 [0,01; 0,09]; 0,015
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen*					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,59 [0,25; 1,40]; 0,231	0,61 [0,27; 1,38]; 0,232	-0,028 [-0,08; 0,02]; 0,260
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,87 [0,37; 2,01]; 0,741	0,86 [0,39; 1,91]; 0,715	0,005 [-0,05; 0,06]; 0,863
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,48 [0,18; 1,27]; 0,140	0,50 [0,20; 1,26]; 0,142	-0,038 [-0,09; 0,01]; 0,131
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,91 [0,37; 2,23]; 0,832	0,90 [0,39; 2,10]; 0,808	0,01 [-0,05; 0,06]; 0,793
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen*					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,78 [0,39; 1,53]; 0,463	0,79 [0,42; 1,45]; 0,440	-0,011 [-0,08; 0,06]; 0,747
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,77 [0,39; 1,52]; 0,449	0,78 [0,42; 1,44]; 0,428	-0,013 [-0,08; 0,06]; 0,716

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,74 [0,35; 1,55]; 0,424	0,76 [0,39; 1,47]; 0,409	-0,018 [-0,09; 0,05]; 0,621
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,87 [0,42; 1,80]; 0,706	0,86 [0,45; 1,66]; 0,659	0,005 [-0,07; 0,08]; 0,882
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen *					
AWARD-5 - Harmony 3	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	0,79 [0,32; 1,93]; 0,600	0,80 [0,35; 1,83]; 0,590	-0,010 [-0,08; 0,06]; 0,786
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	0,78 [0,32; 1,91]; 0,588	0,79 [0,34; 1,82]; 0,579	-0,011 [-0,08; 0,06]; 0,756
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen					
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	Liraglutid 1,8 mg	Dulaglutid 1,5 mg	3,99 [1,40; 11,41]; 0,010	3,64 [1,35; 9,80]; 0,012	0,09 [0,03; 0,15]; 0,005
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) (Sensitivitätsanalyse^{##}) Dulaglutid vs. Glimepirid	Liraglutid 1,8 mg	Dulaglutid 1,5 mg	11,79 [2,91; 47,80]; 0,0006	10,40 [2,69; 40,25] 0,0007	0,118 [0,06; 0,17]; < 0,0001
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdominale Schmerzen) bis zum Zeitpunkt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,68 [0,54; 5,27]; 0,372	1,66 [0,55; 5,02]; 0,371	0,015 [-0,02; 0,05]; 0,400
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	2,56 [0,86; 7,64]; 0,092	2,47 [0,86; 7,12]; 0,094	0,034 [-0,00; 0,07]; 0,072
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,23 [0,34; 4,43]; 0,749	1,23 [0,35; 4,25]; 0,747	0,004 [-0,03; 0,04]; 0,809
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	2,76 [0,87; 8,72]; 0,084	2,65 [0,87; 8,05]; 0,086	0,038 [-0,00; 0,08]; 0,066
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Diarrhoe)					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	3,97 [1,60; 9,87]; 0,003	3,67 [1,54; 8,72]; 0,003	0,074 [0,03; 0,12]; 0,002
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	6,09 [2,51; 14,80] < 0,001	5,35 [2,30; 12,41]; < 0,001	0,119 [0,07; 0,17]; < 0,001

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	4,54 [1,69; 12,21]; 0,003	4,15 [1,60; 10,63]; 0,003	0,084 [0,03; 0,14]; 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	6,38 [2,43; 16,75]; < 0,001	5,58 [2,23; 13,96]; < 0,001	0,122 [0,07; 0,18]; < 0,001
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 - Harmony 3	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	2,48 [1,09; 5,67]; 0,031	2,30 [1,07; 4,91]; 0,032	0,070 [0,01; 0,13]; 0,028
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	3,52 [1,57; 7,91]; 0,002	3,12 [1,48; 6,52]; 0,003	0,112 [0,05; 0,18]; < 0,001
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,99 [0,49; 8,03]; 0,335	1,89 [0,48; 7,43]; 0,362	0,047 [0,01; 0,08]; 0,011
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	3,55 [0,90; 13,99]; 0,070	3,19 [0,83; 12,21]; 0,091	0,099 [0,06; 0,14]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	1,57 [0,38; 6,46]; 0,533	1,50 [0,38; 5,99]; 0,564	0,041 [0,00; 0,08]; 0,051
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	2,59 [0,65; 10,35]; 0,178	2,37 [0,61; 9,14]; 0,212	0,084 [0,04; 0,13]; < 0,001
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen					
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	2,81 [1,11; 7,13]; 0,030	2,55 [1,05; 6,20]; 0,039	0,086 [0,04; 0,14]; < 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	3,67 [1,46; 9,22]; 0,006	3,20 [1,33; 7,69]; 0,009	0,122 [0,07; 0,17]; < 0,001
AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 (Sensitivitätsanalyse[#])	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	2,82 [1,08; 7,37]; 0,035	2,54 [1,02; 6,31]; 0,046	0,094 [0,04; 0,15]; 0,001
Dulaglutid vs. Glipizid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	3,16 [1,22; 8,20]; 0,018	2,79 [1,13; 6,90]; 0,026	0,109 [0,05; 0,17]; < 0,001
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen					
AWARD-5 - Harmony 3	Sitagliptin	Dulaglutid 0,75 mg	3,08 [1,29; 7,35]; 0,011	2,78 [1,24; 6,23]; 0,013	0,093 [0,03; 0,15]; 0,003
Dulaglutid vs. Glimepirid	Sitagliptin	Dulaglutid 1,5 mg	3,81 [1,61; 9,03]; 0,002	3,32 [1,50; 7,38]; 0,003	0,122 [0,06; 0,19]; < 0,001

Indirekter Vergleich	Brückenkompator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen					
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	Liraglutid 1,8 mg	Dulaglutid 1,5 mg	4,12 [2,41; 7,02]; < 0,001	2,71 [1,87; 3,93]; < 0,001	0,29 [0,18; 0,40]; < 0,001
AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) (Sensitivitätsanalyse^{##}) Dulaglutid vs. Glimepirid	Liraglutid 1,8 mg	Dulaglutid 1,5 mg	1,22 [0,23; 1,81]; 0,322	1,15 [0,87; 1,53]; 0,322	0,04 [-0,04; 0,12]; 0,371
° + Metformin * In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². aRD: absolute Risikodifferenz; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.41/14.42/11.7.; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5.					

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid vs. SulfonylharnstoffTodesfälle*AWARD-5 (104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Bei dem Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT hinsichtlich der Todesfälle. Das OR für den Vergleich betrug 0,06.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte dieses Ergebnis und zeigte ein OR von 0,06.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Bei dem Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT hinsichtlich der Todesfälle. Das OR für den Vergleich betrug 0,17.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Der indirekte Vergleich der Studien AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 26 und Arechavaleta 2011 bis zum Zeitpunkt 30 Wochen im Hinblick auf den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zeigte mit einem OR von 0,64 einen numerischen Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid), während zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT mit einem OR von 1,11 kein signifikanter Unterschied erkennbar war.

Der beschriebene Effekt wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Es ergaben sich OR von 0,63 mit numerischem Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT, während für Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,13 kein statistisch signifikanter Unterschied zur ZVT erkennbar wurde.

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Für den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" konnte auch ein Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen herangezogen werden. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich mit einem OR von 0,95 ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT, während sich Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,59 numerisch nachteilig zeigte. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich die OR zu 0,62 und 1,01 für die genannten Vergleiche.

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis, welches für die Gesamtpopulation gezeigt wurde, bestätigen. Sowohl bis zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch im Vorteil, während Dulaglutid numerisch nachteilige Effekte zeigte. Die OR wurden bis zum Zeitpunkt 52 Wochen mit 0,86 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT und 1,70 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT berechnet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen betrugen die OR 0,61 bzw. 1,08 für die Vergleiche zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT.

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Der indirekte Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen im Hinblick auf den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zeigte mit einem OR von 0,69 einen numerischen Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid), während sich Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,12 als numerisch nachteilig erwies.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Der indirekte Vergleich der Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen im Hinblick auf den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" zeigte einen numerisch nachteiligen Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Die OR berechneten sich zu 1,11 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 1,13 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich mit der ZVT bis zum Zeitpunkt 52 Wochen. Die OR 1,18 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 1,25 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich mit der ZVT ergaben sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen.

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis aus der ITT-Population bestätigen. Bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen ergab sich ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab sich ein OR von 1,22 für beide Dosierungen. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ergab sich ein OR von 1,34 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT und von 1,21 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ konnte ein Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen herangezogen werden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich die OR zu 1,27 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 1,37 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT. In beiden Fällen erschien Dulaglutid numerisch nachteilig.

Studienabbrüche wegen UE

Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass es in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2) definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und dass diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche wegen von UE/Tod eingehen. Die im Vergleich zu den Fremdstudien striktere Operationalisierung kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen.

*AWARD-5 (26 Wochen) - Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im Hinblick auf den Endpunkt „Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE“ ergab sich im Vergleich für den Erhebungszeitpunkt 26 Wochen der Studie AWARD-5 und den Erhebungszeitpunkt 30 Wochen der Studie Arechavaleta 2011 mit einem OR von 3,33 ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und mit einem OR von 6,28 ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis aus der Gesamtpopulation bestätigen. Es ergab sich ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg mit einem OR von 4,57 und ein statistisch signifikant nachteiliger Effekt von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT. Das OR betrug 8,32.

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Durch den indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 im Hinblick auf den Endpunkt „Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE“ konnte sowohl bis zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) gezeigt werden. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR 0,59 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT und 0,87 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde ein OR von 0,78 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und von 0,77 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg zur ZVT berechnet.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Analyse der Gesamtpopulation. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT 0,48 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg 0,91. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ergab sich ein OR von 0,74 für den Vergleich der 0,75 mg Dosierung von Dulaglutid bzw. 0,87 für den Vergleich der 1,5 mg Dosierung und der ZVT. Der Vorteil für Dulaglutid war numerisch.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Durch den indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 im Hinblick auf den Endpunkt "Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE" konnte bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) gezeigt werden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die berechneten OR bei 0,79 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg sowie bei 0,78 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

*AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Der Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) im Hinblick auf den Endpunkt "Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE" bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt von Dulaglutid gegenüber der ZVT. Das OR betrug 3,99.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den statistisch signifikant nachteiligen Effekt von Dulaglutid gegenüber der ZVT mit einem OR von 11,79.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominelle Schmerzen)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Bei der Betrachtung des Endpunktes "gastrointestinale UE – abdominelle Schmerzen" zeigte sich, wie für einen GLP-1 Rezeptoragonisten zu erwarten, ein numerisch nachteiliger Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich OR von 1,68 bzw. 2,56 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das dargestellte Ergebnis mit einem OR von 1,23 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 2,76 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT bis zum Zeitpunkt 52 Wochen.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Das Auftreten von Diarrhoeen zählt wie die Ereignisse Erbrechen und Übelkeit zu den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten (102). Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zeigten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen signifikant nachteiligen Effekt gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bezüglich des Auftretens von Diarrhoeen. Die berechneten OR zeigen Werte von 3,97 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 6,09 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

In der Sensitivitätsanalyse bestätigte sich der Effekt mit einem OR von 4,54 bzw. 6,38 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Nach 104 Wochen konnte der indirekte Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 in Bezug auf den Endpunkt "Diarrhoe" ausgewertet werden. Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg waren statistisch signifikant mehr Patienten von Diarrhoeen betroffen. Die OR entsprachen 2,48 bzw. 3,52 für die Vergleiche zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Nach 52 Wochen andauernder Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zeigten sich im Vergleich zur ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) in Bezug auf das unerwünschte Ereignis des Erbrechens ein numerisch nachteiliger Effekt. Die berechneten OR ergaben Werte von 1,99 bzw. 3,55 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

In der Sensitivitätsanalyse wurde der Effekt bestätigt und OR von 1,57 bzw. 2,59 berechnet. Der nachteilige Effekt hinsichtlich des Endpunktes entspricht den Erwartungen an die Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Das Auftreten von Übelkeit ist, wie die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe und Erbrechen, eine erwartete Nebenwirkung der Wirkstoffklasse. Der signifikant nachteilige Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen entsprach der Erwartung. Es ergab sich ein OR von 2,81/3,67 für den Vergleich von Dulaglutid (0,75 mg / 1,5 mg) und der ZVT.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den signifikanten Effekt mit einem OR von 2,82 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und von 3,16 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Bei der Betrachtung des indirekten Vergleiches der Studien AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde ein statistisch signifikant nachteiliger Effekt von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) in Bezug auf das Auftreten von Übelkeit festgestellt. Die ermittelten OR betrugen 3,08 für Dulaglutid 0,75 mg sowie 3,81 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)*AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Die kombinierte Betrachtung der Ereignisse Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit im indirekten Vergleich der Studien AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) zeigte mit einem OR von 4,12 einen statistisch signifikanten Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte den Effekt nur teilweise, es zeigte sich im indirekten Vergleich der Studien AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) mit einem OR von 1,22 lediglich ein numerischer Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid und die ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltet. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Sitagliptin bzw. Liraglutid 1,8 mg in Kombination mit Metformin in diesen Vergleichen als Brückenkompator dienten.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.

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.

4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für den indirekten Vergleich lagen für keine der herangezogenen Studien auswertbare Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten.

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 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 Anhang 4-F.

Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie**

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) (1) benannt. Des Weiteren wurde durch den G-BA in den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin festgestellt, dass der Wirkstoff Glipizid mit dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist (2). Zudem hat der G-BA bei der Bewertung von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf Basis der hier im indirekten Vergleich verwendeten Studie einen Zusatznutzen für Sitagliptin bestätigt, so dass grundsätzlich auch dieser Wirkstoff als ZVT denkbar gewesen wäre.

Da keine direkten Vergleichsstudien vorlagen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche mit gemeinsamen Brückenkompator gegen Metformin in Kombination mit Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurden für Dulaglutid die Studien:

- H9X-MC-GBCF, AWARD-5 und
- H9X-MC-GBDE, AWARD-6

und für Metformin plus Sulfonylharnstoff die Studien:

- Arechavaleta 2011 (Metformin plus Glimepirid)
- Nauck 2007/Seck 2010 (Metformin plus Glipizid)
- Harmony 3 (Metformin plus Glimepirid) und
- LEAD-2 (Nauck 2009) (Metformin plus Glimepirid)

herangezogen.

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden, wurden im Hinblick auf die Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* dargestellt. In den Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der Mortalität zugeordnet werden konnten. Zudem wurden keine Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension *Lebensqualität* dargestellt. Die Nutzendimensionen wurden anhand der in den Studien vergleichbar erhobenen, patientenrelevanten Endpunkte operationalisiert, bezüglich des studien- und endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials bewertet und die Ergebnisse dargestellt.

Metaanalysen wurden nicht durchgeführt, da die dargestellten Endpunkte in den genutzten RCT zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben worden waren.

Es konnten die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 % / < 6,5 %²⁹
- Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
 - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, schwere)
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse³⁰

²⁹ Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.

³⁰ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese strikere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6

- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse³¹
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{31, 32}
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{31, 32}

Die dargestellten Endpunkte wurden über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch Sensitivitätsanalysen untersucht, in welchen die Teilpopulationen der Studien AWARD-5 und AWARD-6 berücksichtigt wurden, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllten. Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010; sowie zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 und Nauck *et al.* 2013 wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5 und 26 Wochen für AWARD-6) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \% \text{ und } \leq 11,0 \% \text{ (für Patienten mit Monotherapie)}$
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

³¹ Im Gegensatz zu AWARD-5 und AWARD-6 wurden den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse in den Fremdstudien nicht systematisch als „Ereignisse von besonderem Interesse“ sondern im Rahmen der UE erfasst bzw. berichtet.

³² Diese Ereignisse wurden zwar erhoben und dargestellt, konnten allerdings nicht im indirekten Vergleich statistisch ausgewertet werden, da sowohl in der Studie AWARD-5 als auch der Studie Harmony 3 jeweils in einem Studienarm keine Ereignisse aufgetreten waren.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Neben der Anpassung der Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studien AWARD-5 und AWARD-6 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c}-Zielwertes < 6,5 % berücksichtigt und bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert < 56 mg/dL ausgewertet.

Die Tabelle 4-117 zeigt in der Übersicht die Ergebnisse der indirekten Vergleiche über die Studien hinweg auf Endpunktebene, diese werden im Folgenden näher beschrieben:

Tabelle 4-116: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	<i>niedrigeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Todesfälle	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE[#]	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
[#] In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA _{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Morbidität

HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle

AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, ergab sich im indirekten Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 30 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid in beiden Dosierungen gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,33 [-0,52; -0,14]; 0,0006/-0,54 [-0,72; -0,36]; < 0,0001).

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnten die Ergebnisse für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, auch für die ausgewählte Subpopulation mit statistischer Signifikanz gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,28 [-0,46; -0,10]; 0,0019/-0,42 [-0,60; -0,24]; < 0,001).

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, ergab sich im indirekten Vergleich zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil beider Dosierungen von Dulaglutid gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,43 [-0,64; -0,22]; < 0,0001/-0,67 [-0,88; -0,46]; < 0,0001) und 104 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,38 [-0,57; -0,188]; < 0,001/-0,67 [-0,85; -0,47]; < 0,001).

Dieses Ergebnis wurde noch unterstrichen durch einen statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten in den Dulaglutid-Studienarmen, die zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen HbA_{1c}-Werte <7 % bzw. ≤ 6,5% erreichten. Eine statistisch signifikant größere Patientenzahl erreichte unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 2,01 [1,34; 3,00]; < 0,001/2,86 [1,91; 4,28]; < 0,001/104 Wochen: 2,04 [1,36; 3,06]; < 0,001/2,99 [1,99; 4,48]; < 0,001) und einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % bzw. ≤ 6,5 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,65 [1,03; 2,62]; 0,035/2,89 [1,84; 4,54]; < 0,001).

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnten die Ergebnisse für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“ zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, für die Subpopulation mit statistischer Signifikanz bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -0,31 [-0,43; -0,19]; < 0,0001/-0,49 [-0,61; 0,37]; < 0,0001/104 Wochen: -0,26 [-0,452; -0,068]; 0,008/-0,55 [-0,738; -0,362]; < 0,001).

Darüber hinaus erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 2,23 [1,45; 3,44]; < 0,001/2,99 [1,94; 4,60]; < 0,001/104 Wochen: 2,13 [1,378; 3,297]; < 0,001/3,39 [2,195; 5,241]; < 0,001) und einen HbA_{1c}-Wert < 6,5 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,02 [1,20; 3,40]; 0,008/3,87 [2,34; 6,40]; < 0,001).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen) Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, ergab sich im indirekten Vergleich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil beider Dosierungen von Dulaglutid gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,31 [-0,557; -0,063]; 0,014/-0,59 [-0,837; -0,343]; < 0,001).

Dieses Ergebnis wurde bestätigt durch einen statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten in beiden Dulaglutid-Studienarmen, die zum Zeitpunkt 104 Wochen einen vordefinierten HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 % erreichten. Eine statistisch signifikant größere Patientenzahl erreichte unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,80 [1,291; 2,504]; < 0,001/2,63 [1,894; 3,663]; < 0,001) und einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,95 [1,287; 2,951]; 0,001/3,91 [2,635; 5,791]; < 0,001).

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, ergab sich im indirekten Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,06 [-0,37; 0,25]; 0,7043) eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid).

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnten die Ergebnisse für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle“ zum Zeitpunkt 26 Wochen bestätigt werden. Es zeigte sich auch für die ausgewertete Subpopulation ein vergleichbarer Effekt von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,06 [-0,38; 0,26]; 0,710).

Darüber hinaus erreichte ein numerisch größerer Anteil von Patienten im Dulaglutid Studienarm zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 %. Eine größere Patientenzahl unter Dulaglutid 1,5 mg erreichte einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,29 [0,779; 2,133]; 0,323) und einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,35 [0,793; 2,293]; 0,270).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte erneut die Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Ein numerisch größerer Anteil von Patienten erreichte einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,28 [0,76; 2,16]; 0,363) und ≤ 6,5 % (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert 1,42 [0,82; 2,46]; 0,210).

Zusammenfassung Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert

Die durchgeführten indirekten Vergleiche zum Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ zwischen der Studie AWARD-5 und

- Arechavaleta 2011,
- Nauck 2007/Seck 2010, sowie
- Harmony 3

nutzten als Brückenkompator Sitagliptin und zeigten zu den Zeitpunkten 26 Wochen (im Vergleich zu 30 Wochen), 52 und 104 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT. Dieser statistisch signifikante Vorteil wurde für die genannten Zeitpunkte durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Der durchgeführte indirekte Vergleich zum Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ zwischen der Studie AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) nutzte als Brückenkompator Liraglutid 1,8 mg und zeigte zum Zeitpunkt 26 Wochen eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Fazit: Aus allen durchgeführten indirekten Vergleichen zu der Studie AWARD-5 ließ sich ableiten, dass sich mit Dulaglutid eine statistisch signifikant größere HbA_{1c}-Reduktion erreichen lässt als mit der ZVT. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid.

Für den indirekten Vergleich zwischen AWARD-6 und LEAD-2 ergab sich eine numerisch größere HbA_{1c}-Reduktion unter Dulaglutid. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche von AWARD-5 und AWARD-6 waren also insgesamt gleichgerichtet.

Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ ergab sich im indirekten Vergleich zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -3,57 [-4,57; -2,57]; < 0,0001/-4,00 [-5,00; -3,01]; < 0,0001/104 Wochen: -2,94 [-3,90; -1,99]; < 0,001/-3,44 [-4,39; -2,49]; < 0,001). Für den Zeitpunkt 52 Wochen konnte außerdem die Veränderung des Bauchumfanges untersucht werden. Der statistisch signifikante Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber der ZVT zeigte sich auch hinsichtlich dieses Endpunktes (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -2,69 [-3,76; -1,62]; < 0,001/-3,56 [-4,64; -2,49]; < 0,001).

Für die Subpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich der statistisch signifikante Vorteil in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichtes ebenfalls zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen und bestätigte damit die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -3,30 [-4,35; -2,25]; < 0,001/-3,98 [-5,02; -2,94]; < 0,001/104 Wochen: -2,63 [-3,65; -1,61]; < 0,001/-3,51 [-4,52; -2,50]; < 0,001). Weiterhin konnte der signifikant vorteilhafte Effekt auf die Reduktion des Bauchumfanges durch die Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt 52 Wochen bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -2,43 [-3,51; -1,35]; < 0,001/-3,39 [-4,46; -2,32]; < 0,001).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ ergab sich im indirekten Vergleich zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -2,67 [-3,59; -1,75]; < 0,001/-3,17 [-4,09; -2,25]; < 0,001).

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ ergab sich im indirekten Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,09 [-3,87; -2,31]; < 0,0001).

Für die Subpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich der statistisch signifikante Vorteil ebenfalls und bestätigte die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,52 [-4,33; -2,71]; < 0,0001).

Zusammenfassung Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Die durchgeführten indirekten Vergleiche zum Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges“ zwischen der Studie AWARD-5 und

- Nauck 2007/Seck 2010, sowie
- Harmony 3

nutzten als Brückenkompator Sitagliptin und zeigten zu den Zeitpunkten 26 Wochen (im Vergleich zu 30 Wochen), 52 und 104 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT. Dieser statistische signifikante Vorteil wurde zu den genannten Zeitpunkten durch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Der durchgeführte indirekte Vergleich zum Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ zwischen der Studie AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) nutzte als Brückenkompator Liraglutid 1,8 mg und zeigte nach 26 Wochen ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT.

Fazit: Da die in allen durchgeführten indirekten Vergleichen zu beiden Studien AWARD-5 und AWARD-6 beobachteten vorteilhaften Effekte im Hinblick auf Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges deutlich gleichgerichtet waren, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid.

Sicherheit/Nebenwirkungen:**Hypoglykämien:**AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid), während Dulaglutid 1,5 mg einen numerisch vorteilhaften Effekt zeigte (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,11; 0,69]; 0,006/0,58 [0,26; 1,3]; 0,186). Unter beiden Dulaglutid-Dosierungen traten im Vergleich zur ZVT bei weniger Patienten Hypoglykämien auf.

Für die Subpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnte der beschriebene Effekt bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,026/0,59 [0,25; 1,40]; 0,229). Beide Dulaglutid-Dosierungen bewirkten wiederum, dass im Vergleich zur ZVT bei weniger Patienten Hypoglykämien auftraten.

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch für Dulaglutid 1,5 mg ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,12 [0,05; 0,28]; $< 0,0001$ /0,25 [0,12; 0,53]; 0,0003/104 Wochen: 0,10 [0,05; 0,22]; $< 0,001$ /0,17 [0,09; 0,33]; $< 0,001$).

Für die Subpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnte der beschriebene Effekt in Gänze bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,14 [0,06; 0,32]; $< 0,001$ /0,24 [0,11; 0,54]; 0,0005/104 Wochen: 0,10 [0,05; 0,20]; $< 0,001$ /0,16 [0,08; 0,31]; $< 0,001$).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ wurden im indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien und die asymptomatischen Hypoglykämien (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) betrachtet. Es ergab sich sowohl für Dulaglutid 0,75 mg als auch für Dulaglutid 1,5 mg ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) im Hinblick auf die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,03; 0,27]; $< 0,001/0,16$ [0,05; 0,47]; $< 0,001$).

In Bezug auf die asymptomatischen Hypoglykämien zeigten sich Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg numerisch nachteilig (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,35 [0,59; 32,10]; 0,150/4,32 [0,58; 31,88]; 0,152).

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ wurden im indirekten Vergleich die Studien AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) in Bezug auf bestätigte symptomatische Hypoglykämien verglichen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. Schwellenwert < 56 mg/dL). Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde für Dulaglutid 1,5 mg ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) festgestellt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,15 [0,040; 0,53]; 0,0035).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, die den Schwellenwert < 56 mg/dL für bestätigte symptomatische Hypoglykämien berücksichtigte, zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00; 0,523]; 0,0129).

Fazit: Über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg zeigte sich für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) eine geringere Hypoglykämierate als unter der ZVT von Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Die Effekte waren für die Studien AWARD-5 und AWARD-6 gleichgerichtet. Es ergibt sich für diesen Endpunkt daher ein **Hinweis auf ein gegenüber der ZVT geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid.

TodesfälleAWARD-5 (104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt „Todesfälle“ konnte im indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,06 [0,026; 1,526]; 0,090). Für Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da unter Dulaglutid 0,75 mg über den gesamten Studienverlauf kein Todesfall auftrat. In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 hingegen starben im Studienarm Glipizid plus Metformin acht der 584 Patienten.

Für die in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigte Subpopulation zeigte sich ein Ergebnis, das dem der Gesamtpopulation entsprach. Die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte einen numerischen Vorteil (Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,06 [0,003; 1,478]; 0,086).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Todesfälle“ konnte im indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) festgestellt werden (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,17 [0,01; 4,75]; 0,300). Für Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da unter Dulaglutid 0,75 mg über den gesamten Studienverlauf kein Todesfall auftrat.

Eine Auswertung der übrigen Vergleiche (AWARD-5 vs. Arechavaleta 2011 sowie AWARD-6 vs. LEAD-2 (Nauck 2009)) war nicht möglich, da in der Studie Arechavaleta 2011 kein Todesfall im Sitagliptin-Studienarm auftrat (wobei ein Todesfall bis zum Zeitpunkt 30 Wochen unter Glimepirid auftrat) und in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) keine Todesfälle erfasst wurden oder auftraten und in der Studie AWARD-6 kein Todesfall auftrat.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)AWARD-5 (26 Wochen) - Arechavaleta 2011 (30 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich im indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) und ein numerisch nachteiliger Effekt von Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,200; 2,063]; 0,457/1,11 [0,370; 3,328]; 0,852).

In der Sensitivitätsanalyse wurde das Ergebnis vollumfänglich bestätigt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,172; 2,278]; 0,478/1,13 [0,343; 3,691]; 0,846).

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Der indirekte Vergleich des Endpunktes „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen zeigte einen numerischen Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) und einen numerisch nachteiligen Effekt von Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,95 [0,415; 2,170]; 0,902/1,59 [0,736; 3,425]; 0,239/104 Wochen: 0,62 [0,321; 1,212]; 0,163/1,01 [0,547; 1,885]; 0,961).

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurde das Ergebnis bestätigt, sodass sich erneut ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg zeigte (Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,86 [0,340; 2,191]; 0,756/1,70 [0,740; 3,916]; 0,210/104 Wochen: 0,61 [0,295; 1,253]; 0,178/1,08 [0,561; 2,082]; 0,816).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Der Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigte im indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen einen numerisch vorteiligen Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und einen numerischen Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,313; 1,505]; 0,347/1,12 [0,530; 2,359]; 0,769).

Unerwünschte Ereignisse (UE)AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ zeigte im indirekten Vergleich bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen einen numerisch nachteiligen Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,11 [0,72; 1,74]; 0,630/1,13 [0,72; 1,75]; 0,603/104 Wochen: 1,18 [0,72; 1,94]; 0,517/1,25 [0,76; 2,06]; 0,382).

In der Sensitivitätsanalyse wurde das Ergebnis bestätigt, sodass sich erneut bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zeigte. (Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,22 [0,75; 1,97]; 0,424/1,22 [0,76; 1,96]; 0,410/104 Wochen: 1,34 [0,77; 2,32]; 0,300/1,21 [0,71; 2,07]; 0,481).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ergab sich im indirekten Vergleich ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,27 [0,712; 2,251]; 0,422/1,34 [0,753; 2,395]; 0,318).

Studienabbrüche wegen UE³³

Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2) definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und dass diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche wegen von UE/Tod eingehen. Diese im Vergleich zu den Fremdstudien striktere Operationalisierung kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen. Dies ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen

AWARD-5 (26 Wochen) - Arechavaleta 2011 (30 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Bei der Betrachtung des Endpunktes „Studienabbrüche aufgrund von UE“ zeigte sich beim indirekten Vergleich zum jeweiligen Studienende (30 Wochen Arechavaleta 2011 vs. 104 Wochen AWARD-5) ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,33 [0,739; 15,015]; 0,117/6,28 [1,465; 26,954]; 0,013).

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“ zeigte der indirekte Vergleich bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen einen numerischen Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,59 [0,245; 1,403]; 0,231/0,87 [0,374; 2,013]; 0,741/104 Wochen: 0,78 [0,393; 1,530]; 0,463/0,77 [0,390; 1,518]; 0,449).

Das für die gesamte Studienpopulation beschriebene Ergebnis konnte durch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse gänzlich bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,48 [0,181; 1,271]; 0,140/0,91 [0,369; 2,228]; 0,832/104 Wochen: 0,74 [0,354; 1,547]; 0,424/0,87 [0,421; 1,795]; 0,706).

³³ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Im indirekten Vergleich des Endpunktes „Studienabbrüche aufgrund von UE“ konnte bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,322; 1,925]; 0,600/0,78 [0,319; 1,909]; 0,588).

AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UE“ zeigte der indirekte Vergleich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,99 [1,40; 11,414]; 0,010).

Das für die gesamte Studienpopulation beschriebene Ergebnis konnte durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 11,79 [2,91; 47,80]; 0,0006).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominelle Schmerzen)AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Die Betrachtung des Endpunktes „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominelle Schmerzen)“ im indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab einen numerisch nachteiligen Effekt für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,68 [0,537; 5,271]; 0,372/2,56 [0,857; 7,644]; 0,092).

Das Ergebnis, welches sich in der Analyse der Gesamtpopulation darstellte, wurde in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [0,343; 4,426]; 0,749/2,76 [0,872; 8,720]; 0,084).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Der Endpunkt „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)“ zeigte im indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,97 [1,598; 9,865]; 0,003/6,09 [2,507; 14,802] < 0,001).

Der beschriebene Effekt wurde in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,54 [1,691; 12,212]; 0,003/6,38 [2,427; 16,753]; < 0,001).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Der Endpunkt „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)“ zeigte im indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,48 [1,086; 5,668]; 0,031/3,52 [1,568; 7,912]; 0,002).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Im Hinblick auf den Endpunkt „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)“ zeigte der indirekte Vergleich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen numerischen Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,99 [0,492; 8,032]; 0,335/3,55 [0,900; 13,992]; 0,070).

Auch in der Sensitivitätsanalyse zeigte sich der numerisch nachteilige Effekt für beide Dosierungen von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,57 [0,381; 6,463]; 0,533/2,59 [0,649; 10,353]; 0,178).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)Dulaglutid vs. Glipizid

Für den Endpunkt „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)“ zeigte der indirekte Vergleich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen statistisch signifikanten Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glipizid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,81 [1,105; 7,125]; 0,030/3,67 [1,458; 9,222]; 0,006).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das für die Gesamtpopulation dargelegte Ergebnis in vollem Umfang (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glipizid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,82 [1,076; 7,370]; 0,035/3,16 [1,217; 8,202]; 0,018).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Nach 104 Wochen zeigte der indirekte Vergleich für den Endpunkt „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)“ einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt von Dulaglutid gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,08 [1,290; 7,352]; 0,011/3,81 [1,611; 9,028]; 0,002).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den indirekten Vergleich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen konnte der kombinierte Endpunkt „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)“ betrachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,12 [2,413; 7,019]; < 0,001).

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zeigte sich hinsichtlich des kombinierten Endpunktes „Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)“ lediglich ein numerischer Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Dulaglutid 1,5 mg/Glimepirid: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [0,23; 1,81]; 0,322).

Zusammenfassung Sicherheit/Nebenwirkungen

Die Endpunkte, welche innerhalb der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* aufgeführt sind, wurden anhand der indirekten Vergleiche der Studie AWARD-5 mit den Studien

- Arechavaleta 2011,
- Nauck 2007/Seck 2010 und
- Harmony 3

sowie dem indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) beurteilt.

Der überwiegende Anteil der bewerteten Endpunkte zeigte nicht signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung durch Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT konnte allerdings nach 26, 52 und 104 Wochen im Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien (Patienten mit ≤ 1 Ereignis) gezeigt werden. Dieser statistische signifikante Vorteil wurde zu den genannten Zeitpunkten durch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien.

Der bis zum Zeitpunkt 26 Wochen beobachtete statistisch signifikante Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Hinblick auf die Anzahl der Studienabbrüche, wurde für die Zeitpunkte 52 und 104 Wochen in den indirekten Vergleichen nicht bestätigt. Stattdessen zeigte sich bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen für beide Dulaglutid-Dosierungen ein numerischer Vorteil.

Die gastrointestinalen UE Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen entsprechen dem Nebenwirkungsprofil eines GLP-1 Rezeptoragonisten. Der statistisch signifikante Nachteil in Bezug auf Diarrhoe und Übelkeit sowie den kombinierten Endpunkt "Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen" sowohl bis zum Zeitpunkt 26 als auch bis zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen entsprach den Erwartungen.

Fazit: Für den Endpunkt "Hypoglykämien" wurden in den indirekten Vergleichen für die Studien AWARD-5 und AWARD-6 gegenüber der ZVT vorteilhafte Effekte beobachtet. Da diese Effekte deutlich gleichgerichtet waren, ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis auf ein gegenüber der ZVT geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid. Die nachteiligen Effekte, die hinsichtlich der den Gastrointestinaltrakt betreffenden unerwünschten Ereignisse für Dulaglutid beobachtet wurden, waren ebenfalls deutlich gleichgerichtet, sodass sich für die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial von Dulaglutid gegenüber der ZVT** zeigt. Die klinische Relevanz der gastrointestinalen Nebenwirkungen ist für die meisten Patienten gering, da die Symptome in der Regel mild bis moderat sind und im Verlauf der ersten Behandlungswochen abklingen.

Im Rahmen der Behandlung des T2DM ist die Vermeidung von Hypoglykämien, auch laut NVL (9), eine wesentliche Komponente der Therapieziele. Da Hypoglykämien außerdem einen Einfluss auf die Lebensqualität haben (54-57), ist die Inzidenz von Hypoglykämien als Endpunkt von hoher Patientenrelevanz zu bewerten. Insgesamt kann daher von einem **Hinweis auf ein im Vergleich zur ZVT geringeres Schadenspotenzial** ausgegangen werden.

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 den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) (1) benannt. Des Weiteren stellte der G-BA in den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin fest, dass der Wirkstoff Glipizid mit dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist (2). Zudem hat der G-BA bei der Bewertung von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf Basis der hier im indirekten Vergleich verwendeten Studie einen Zusatznutzen für Sitagliptin bestätigt, so dass grundsätzlich auch dieser Wirkstoff als ZVT denkbar gewesen wäre. Aufgrund der Abwesenheit direkter Evidenz wurden indirekte Vergleiche herangezogen.

Für den Vergleich von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber den Brückenkomparatoren Sitagliptin bzw. Liraglutid 1,8 mg (je in Kombination mit Metformin) wurden die Studien

- H9X-MC-GBCF, AWARD-5 und
- H9X-MC-GBDE, AWARD-6

herangezogen.

Für den indirekten Vergleich wurden die Studien

- Arechavaleta 2011 im Vergleich zu den 26 Wochen Ergebnissen aus AWARD-5
- Nauck 2007/Seck 2010 im Vergleich zu den 52 und 104 Wochen Ergebnissen aus AWARD-5
- Harmony 3 im Vergleich zu den 104 Wochen Ergebnissen aus AWARD-5 und
- LEAD-2 (Nauck 2009) im Vergleich zu den 26 Wochen Ergebnissen aus AWARD-6

genutzt.

Die ersten drei der genannten Studien stellten der ZVT den Vergleichsarm Sitagliptin plus Metformin gegenüber, Sitagliptin dient daher als Brückenkomparator. Als ZVT diene die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff, bei dem es sich entweder um Glimepirid (Arechavaleta 2011, Harmony 3) oder um Glipizid (Nauck 2007/Seck 2010) handelte. Die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hingegen verglich Liraglutid 1,8 mg in Kombination mit Metformin mit der ZVT Metformin plus Glimepirid, für diesen indirekten Vergleich dient daher Liraglutid 1,8 mg als Brückenkomparator.

Die zur Bewertung herangezogenen klinischen Studien wurden 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 bzw. Publikation und Registerbericht) herangezogen und für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens relevanten Ergebnisse im Dossier dargestellt.

Studienqualität:

Die Methodik der Studien entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice*. Es handelt sich somit um hochwertige Studien, die zudem von ausreichender Größe und daher grundsätzlich geeignet sind, Belege für einen Zusatznutzen zu liefern. Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen.

Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Studie AWARD-5, aber einem hohen Verzerrungspotenzial der übrigen herangezogenen Studien auszugehen. Auf Endpunktebene ist für die Studien H9X-MC-GBCF, AWARD-5 und H9X-MC-GBDE, AWARD-6 (eine Ausnahme bildet die Lebensqualität bei AWARD-6) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Für die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft worden. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar.

Die Studien H9X-MC-GBCF, AWARD-5 und H9X-MC-GBDE, AWARD-6 weisen als randomisierte, kontrollierte Studien trotz eines durch das offene Studiendesign bedingt hohen Verzerrungspotenzials der Studie AWARD-6 eine hohe Ergebnissicherheit auf, da keine weiteren Aspekte identifiziert wurden, die diese herabsetzen würden (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 0).

Die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) sind als randomisierte, kontrollierte Studien mit hohem Verzerrungspotenzial mit einer mäßigen Ergebnissicherheit zu bewerten (22).

Validität der Endpunkte:

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* berücksichtigt.

Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Ab-schnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe:

Bei den der Bewertung zugrunde liegenden Studien handelt es sich um randomisierte, aktiv-kontrollierte, klinische Studien der Evidenzstufe Ib.

Die Evidenz auf Basis eines indirekten Vergleiches ist nach evidenzbasierten Bewertungskriterien niedriger einzustufen als ein direkter Vergleich innerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien (<http://handbook.cochrane.org>).

Die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende Evidenz ist geeignet, Hinweise zu generieren.

Tabelle 4-117: Einstufung der Beleglage

Endpunkt	Beleglage			
	Anzahl Studien (Dulaglutid/ZVT)	Ergebnissicherheit (Dulaglutid/ZVT)	Effektrichtung der Einzelstudien	Einstufung
Morbidität				
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert	2/4	hoch/mäßig	deutlich gleichgerichtet	Hinweis
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges	2/3	hoch/mäßig	deutlich gleichgerichtet	Hinweis
Sicherheit/Nebenwirkungen				
Hypoglykämien	2/4	hoch/mäßig	deutlich gleichgerichtet	Hinweis
Todesfälle	1/2	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE	1/3	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE	1/2	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE*	2/4	hoch/mäßig	mäßig gleichgerichtet	Anhaltspunkt
Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	2/3	hoch/mäßig	deutlich gleichgerichtet	Hinweis
* In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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.s

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* und *Sicherheit/Nebenwirkungen*, die in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert wurden.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf indirekten Vergleichen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) in Kombination mit Metformin (AWARD-5 und AWARD-6) mit der durch den G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie: Metformin plus Sulfonylharnstoff (1) (Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009)).

In den Studien AWARD-5 und AWARD-6 wurden keine Endpunkte erhoben, die der *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und LEAD-2 (Nauck 2009) lieferten ebenfalls Angaben zur Anzahl der Todesfälle. Der Endpunkt wurde der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* zugeordnet.

Die *Morbidität* wurde in den Studien AWARD-5 und AWARD-6 anhand der Endpunkte "Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert" und "Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %," "Veränderungen des Körpergewichtes, des BMI (AWARD-6) und des Bauchumfanges" (AWARD-5) sowie der kardiovaskulären, zerebrovaskulären und vaskulären nichtkardialen und nichtzerebralen Morbidität operationalisiert. Die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) lieferten keine Angaben zu den Endpunkten "Veränderungen des BMI" sowie zu kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und vaskulärer nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität. Ein indirekter Vergleich war in Bezug auf diese Endpunkte daher nicht möglich.

Die *Lebensqualität* wurde in der Studie AWARD-5 anhand des EQ-5D operationalisiert, in der Studie AWARD-6 anhand des EQ-5D und des APPADL/IW-SP. Die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) lieferten keine Angaben, die eine Einordnung in die Nutzendimension *Lebensqualität* zuließen. Ein indirekter Vergleich war in Bezug auf diese Nutzendimension nicht möglich.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte in den Studien AWARD-5 und AWARD-6 anhand der Endpunkte Hypoglykämien, Todesfälle, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), Studienabbrüche wegen UE und der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Hypoglykämien und Studienabbrüche wurden ebenfalls in den Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) operationalisiert, sowie Todesfälle in den Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und LEAD-2 (Nauck 2009). Der Endpunkt "Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse" wurde in den Studien Archavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 berücksichtigt, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in den Studien Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3. Die Studien Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) stellten ferner den Endpunkt "den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse" dar, während die das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse nur in der Studie Harmony 3 operationalisiert wurden.

Aus methodischen Gründen konnte in den indirekten Vergleichen nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden, die in der Studien AWARD-5 und AWARD-6 berücksichtigt worden sind.

Zusammenfassend konnten die folgenden Endpunkte für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, da sie in den Studien erfasst und vergleichbar operationalisiert worden sind:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
 - o Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert
 - o Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 % / < 6,5 %³⁴
- Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
 - o Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, schwere)
- Todesfälle

³⁴ Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt.

- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse³⁵
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse³⁶
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{36, 37}
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse^{36, 37}

Für den indirekten Vergleich lagen für die Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3 und LEAD-2 (Nauck 2009) keine Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten.

Die dargestellten Endpunkte wurden über die Analyse der ITT-Populationen hinaus durch Sensitivitätsanalysen untersucht, in welchen die Teilpopulationen der Studien AWARD-5 und AWARD-6 berücksichtigt wurden, welche die jeweiligen Einschlusskriterien der Vergleichsstudien erfüllten.

³⁵ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

³⁶ Im Gegensatz zu AWARD-5 und AWARD-6 wurden den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse in den Fremdstudien nicht systematisch als „Ereignisse von besonderem Interesse“ sondern im Rahmen der UE erfasst bzw. berichtet.

³⁷ Diese Ereignisse wurden zwar erhoben und dargestellt, konnten allerdings nicht im indirekten Vergleich statistisch ausgewertet werden, da sowohl in der Studie AWARD-5 als auch der Studie Harmony 3 jeweils in einem Studienarm keine Ereignisse aufgetreten waren.

Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010; sowie zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 und Nauck *et al.* 2013 wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5 und 26 Wochen für AWARD-6) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikteren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \% \text{ und } \leq 11,0 \% \text{ (für Patienten mit Monotherapie)}$
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmen bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Neben der Anpassung der Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studien AWARD-5 und AWARD-6 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c} -Zielwertes $< 6,5 \%$ berücksichtigt und bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert $< 56 \text{ mg/dL}$ ausgewertet.

Morbidität:**Blutglukosekontrolle:**

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA_{1c}-Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes ist sowohl von unmittelbarer als auch von mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden (8).

Eine möglichst normnahe, dabei aber den individuellen Patientenzielen angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts ist das zentrale Ziel der Diabetestherapie. In der nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes mellitus (NVL) wird als Behandlungsziel ein HbA_{1c}-Wert in einem Zielkorridor zwischen 6,5 % und 7,5 % genannt (9). Werte im Bereich von 6,5 % oder darunter sollten nur unter besonderen Bedingungen angestrebt werden, zum Beispiel wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können. In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % bzw. von 6,5 % als Richtwert für die obere Grenze den anzustrebenden HbA_{1c}-Wert (10, 11). Daher wurde auf der Basis der empfohlenen Zielwerte in Anlehnung an diese nationalen und internationalen Leitlinien ebenso der Anteil der Patienten ermittelt, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % bzw. von 6,5% oder darunter erreichten.

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert

AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ ergaben sich im indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-5 und Arechavaleta 2011 zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen Mittelwertdifferenzen von -0,33 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) und -0,54 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Das Ergebnis wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. In der Studienpopulation ergaben sich im indirekten Vergleich für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen Mittelwertdifferenzen von -0,28 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT und -0,42 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Der Vorteil für Dulaglutid war wiederum in beiden Vergleichen statistisch signifikant (Tabelle 4-118).

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 verglichen. Dabei zeigte sich zu beiden Zeitpunkten für Dulaglutid (beide Dosierungen) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich gegenüber der ZVT Mittelwertdifferenzen von -0,43 % für Dulaglutid 0,75 mg und -0,67 % für Dulaglutid 1,5 mg. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten vergleichbare Werte von -0,38 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,67 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, wurde im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen der signifikante Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT bestätigt. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -0,31 % (Dulaglutid 0,75 mg) und -0,49 % (Dulaglutid 1,5 mg). Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten Werte von -0,26 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -0,55 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-118).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Harmony 3 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Die Mittelwertdifferenzen gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt 104 Wochen waren -0,31 % für Dulaglutid 0,75 mg und -0,59 % für Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-118).

*AWARD-6 (26 Wochen)- LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich mit einer Mittelwertdifferenz von -0,06 % eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt jene Ergebnisse. Für die Untersuchung des Endpunktes „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich auch hier mit einer Mittelwertdifferenz von -0,06 % eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-118).

Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Unter der 52 Wochen andauernden Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg erreichte ein signifikant größerer Anteil der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Der signifikante Vorteil konnte zum Zeitpunkt 104 Wochen ebenso nachgewiesen werden. Es ergab sich ein OR von 2,01 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und von 2,86 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das OR bei 2,04 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 2,99 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein OR von 1,65 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg sowie ein OR von 2,89 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Daten zu dem Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnten aus der Studie Nauck 2007/Seck 2010 nicht entnommen werden und konnten daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen (Tabelle 4-119).

In der Sensitivitätsanalyse konnte der statistisch signifikante Vorteil gegenüber der ZVT für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen bestätigt werden. Es ergab sich ein OR von 2,23 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und von 2,99 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 104 Wochen lag das OR bei 2,13 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 3,39 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 6,5 % war unter beiden Dosierungen Dulaglutid zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein OR von 2,02 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT sowie ein OR von 3,87 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Daten zu dem Erhebungszeitpunkt 104 Wochen konnten aus der Studie Nauck 2007/Seck 2010 nicht entnommen werden und daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen (Tabelle 4-119).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Unter der 104 Wochen andauernden Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Es ergab sich ein OR von 1,80 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und von 2,63 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen. Auch der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 % war unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen statistisch signifikant größer als unter der ZVT. Es ergab sich ein OR von 1,95 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT sowie ein OR von 3,91 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-119).

*AWARD-6 (26 Wochen) - LEAD-2 (Nauck 2009) (26 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Bei der Betrachtung des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten, ergab sich ein OR von 1,29, damit zeigte sich Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT vergleichbar. Ebenso ergab sich mit einem OR von 1,35 eine Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg, bezogen auf den Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt jene Ergebnisse. Für Patienten, die zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht hatten, errechnete sich ein OR von 1,28 für Dulaglutid 1,5 mg. Für den Anteil der Patienten, deren HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen betrug, ergab sich ein OR von 1,42 und damit ebenfalls die Vergleichbarkeit von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-119).

Da die in allen durchgeführten indirekten Vergleichen zu der Studie AWARD-5 beobachteten Effekte im Hinblick auf Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert für Dulaglutid gegenüber der ZVT statistisch signifikant größer waren, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid. Für den indirekten Vergleich bezogen auf diesen Parameter basierend auf AWARD-6 und LEAD-2 ergab sich ein numerischer Vorteil von Dulaglutid, sodass die Ergebnisse der indirekten Vergleiche von AWARD-5 und AWARD-6 insgesamt gleichgerichtet waren.

Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

Körpergewicht

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Für die Untersuchung des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“ zu den Erhebungszeitpunkten 52 und 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Nauck 2007/Seck 2010 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid). Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -3,57 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -4,00 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigten mit -2,94 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,44 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Glipizid erneut einen statistisch signifikanten Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -3,3 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,98 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt 104 Wochen waren -2,63 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,51 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-120).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde die Studie AWARD-5 mit der Studie Harmony 3 verglichen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zum Zeitpunkt 104 Wochen für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Die Mittelwertdifferenzen nach 104 Wochen zeigten Werte von -2,67 kg zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,17 kg zwischen Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-120).

AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich mit einer Mittelwertdifferenz von -3,09 kg ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ zum Zeitpunkt 26 Wochen mit einer Mittelwertdifferenz von -3,52 kg ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-120).

Bauchumfang

AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010

Dulaglutid vs. Glipizid

Unter der 52 Wochen andauernden Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg kam es weiterhin zu einer statistisch signifikant größeren Reduktion des Bauchumfanges. Die Mittelwertdifferenzen gegenüber der ZVT betrugen -2,69 cm für Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,56 cm für Dulaglutid 1,5 mg.

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich im indirekten Vergleich eine Bestätigung des statistisch signifikant vorteilhaften Effektes. Die Mittelwertdifferenzen betrugen -2,43 cm für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. -3,39 cm für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-121).

Da die in allen durchgeführten indirekten Vergleichen zu beiden Studien AWARD-5 und AWARD-6 beobachteten vorteilhaften Effekte von Dulaglutid gegenüber der ZVT im Hinblick auf Veränderungen des Körpergewichts und des Bauchumfanges deutlich gleichgerichtet waren, ergibt sich ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid.

Sicherheit/Nebenwirkungen:Hypoglykämien:

Hypoglykämien wurden in den Studien AWARD-5, AWARD-6, Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 unter Berücksichtigung des Schwellenwertes: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und in der Studie LEAD-2 für den Schwellenwert < 56 mg/dL (3,1 mmol/L) erfasst. Dabei entspricht der Schwellenwert von ≤ 70 mg/mL sowohl der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (18) als auch der aktuellen Empfehlung der EMA (19) zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes mellitus. Der Schwellenwert von 56 mg/dL $\triangleq$ 3,1 mmol/L entstammt älteren Empfehlungen, und entspricht annähernd der 'Note for Guidance' der EMEA von 2002 (49), die für klinische Studien einen gegenüber der klinischen Praxis niedrigeren Grenzwert (54 mg/dL $\triangleq$ 3,0 mmol/L) gefordert hat, um den Vorteil einer Behandlung gegenüber einer anderen sichern zu können. Die seit 2012 geltende Richtlinie (19) empfiehlt heute aber den höheren Blutglukose-Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL.

AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (cut-off: ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-5 und Arechavaleta 2011 bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Im Hinblick auf die Gesamtheit hypoglykämischer Ereignisse ergab sich ein OR von 0,28 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,58 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg.

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, zeigte sich für den Endpunkt eine Bestätigung der Ergebnisse. Es ergab sich erneut ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg.

Die schweren hypoglykämischen Ereignisse konnten im indirekten Vergleich aus methodischen Gründen nicht ausgewertet werden, da in der Studie AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kein solches Ereignis auftrat. In der Studie Arechavaleta 2011 traten unter der Behandlung mit der ZVT allerdings bei drei von insgesamt 519 Patienten innerhalb von 30 Wochen schwere Hypoglykämien auf (Tabelle 4-122).

AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 bis zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff Glipizid). Im Hinblick auf die Patienten, die mindestens ein hypoglykämisches Ereignis erlitten, ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 0,12 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. von 0,25 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die entsprechenden OR bei 0,10 bzw. 0,17.

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen eine Bestätigung des beschriebenen statistisch signifikanten Vorteils von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT. Im Hinblick auf die Patienten, die mindestens ein hypoglykämisches Ereignis erlitten, ergab sich bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ein OR von 0,14 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,24 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die entsprechenden OR bei 0,10 bzw. 0,16.

Die schweren hypoglykämischen Ereignisse konnten im indirekten Vergleich aus methodischen Gründen nicht ausgewertet werden, da in der Studie AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen kein entsprechendes Ereignis eintrat. In der Studie Nauck 2007/Seck 2010 traten unter der Behandlung mit der ZVT allerdings in 52 Wochen bei sieben Patienten von insgesamt 584 Patienten Ereignisse ein, welche als schwere Hypoglykämien eingestuft wurden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen wurden solche Ereignisse bei neun Patienten berichtet (Tabelle 4-122).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glimepirid (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL)

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (*cut-off*: ≤ 70 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich zwischen der Studie AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid). Im Hinblick auf die Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ergab sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein OR von 0,09 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,16 zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg. In Bezug auf das Auftreten asymptomatischer Hypoglykämien war Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber der ZVT numerisch im Nachteil, wobei es in beiden Studien zu wenigen Fällen asymptomatischer Hypoglykämien kam (Tabelle 4-122).

*AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)**Dulaglutid vs. Glimepirid (cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. cut-off ≤ 56 mg/dL)*

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. cut-off ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L)) im Hinblick auf die bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignisse zeigte sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) mit einem OR von 0,15.

Blutglukose-cut-off < 56 mg/dL

Für die Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich im indirekten Vergleich für den Endpunkt „bestätigte symptomatische Hypoglykämien“ (cut-off ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L)) ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) mit einem OR von 0,05 (Tabelle 4-122).

Schwere Hypoglykämien traten in keiner der beiden verglichenen Studien auf.

Für den Endpunkt "Hypoglykämien" wurden in den indirekten Vergleichen für die Studien AWARD-5 und AWARD-6 gegenüber der ZVT vorteilhafte Effekte beobachtet. Da diese Effekte deutlich gleichgerichtet waren, ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis** auf ein gegenüber der ZVT **geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid.

Todesfälle*AWARD-5 (104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Bei dem Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen. Das OR für den Vergleich betrug 0,06 (Tabelle 4-123).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte dieses Ergebnis und zeigte ein OR von 0,06.

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Bei dem Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) zeigte sich bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen. Das OR für den Vergleich betrug 0,17 (Tabelle 4-123).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 bis zum Zeitpunkt 26 und Arechavaleta 2011 bis zum Zeitpunkt 30 Wochen im Hinblick auf den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zeigte sich mit einem OR von 0,64 ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid), während sich Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,11 numerisch nachteilig verhielt.

Der beschriebene Effekt wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Es ergab sich ein OR von 0,63 mit numerischem Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT, während sich Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,13 numerisch nachteilig zeigte (Tabelle 4-123).

*AWARD-5 (52 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Für den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" konnte auch ein Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen herangezogen werden. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich mit einem OR von 0,95 ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT, während sich Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,59 numerisch nachteilig zeigte. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich die OR für die genannten Vergleiche zu 0,62 und 1,01.

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis, welches für die Gesamtpopulation gezeigt wurde, bestätigen. Sowohl bis zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch im Vorteil, während Dulaglutid 1,5 mg numerisch nachteilige Effekte zeigte. Die OR wurden bis zum Zeitpunkt 52 Wochen mit 0,86 für Dulaglutid 0,75 mg und 1,70 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu der ZVT berechnet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen betrugen die OR 0,61 bzw. 1,08 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Der indirekte Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen im Hinblick auf den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zeigte mit einem OR von 0,69 einen numerischen Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid), während sich Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,12 numerisch nachteilig verhielt (Tabelle 4-123).

Unerwünschte Ereignisse (UE)*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" konnte auch ein Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bis zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 104 Wochen herangezogen werden. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich mit einem OR von 1,11 ein numerischer Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der ZVT, sowie für Dulaglutid 1,5 mg mit einem OR von 1,13. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich die OR zu 1,18 und 1,25 für die genannten Vergleiche und zeigten erneut einen numerisch nachteiligen Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg.

Die Sensitivitätsanalyse konnte das Ergebnis, welches für die Gesamtpopulation gezeigt wurde, bestätigen. Sowohl bis zum Zeitpunkt 52 Wochen als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen waren Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg numerisch im Nachteil. Die OR wurden bis zum Zeitpunkt 52 Wochen mit 1,22 für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu der ZVT berechnet. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen betrugen die OR 1,34 bzw. 1,21 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" konnte ein Vergleich zwischen Dulaglutid und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen herangezogen werden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen berechneten sich die OR zu 1,27 für Dulaglutid 0,75 mg und 1,37 für Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu der ZVT. In beiden Fällen war Dulaglutid numerisch im Nachteil (Tabelle 4-123).

Studienabbrüche wegen UE³⁸

Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2) definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten. Diese Studienabbrüche gehen in die Gesamtzahl der Studienabbrüche wegen von UE/Tod ein. Die im Vergleich zu den Fremdstudien striktere Operationalisierung kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen. Dies ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen

*AWARD-5 (26 Wochen) – Arechavaleta 2011 (30 Wochen)
Dulaglutid vs. Glimepirid*

Im Hinblick auf den Endpunkt "Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE" ergab sich im Vergleich der Studie AWARD-5 zum Erhebungszeitpunkt 26 Wochen mit der Studie Arechavaleta 2011 zum Erhebungszeitpunkt 30 Wochen ein OR von 3,33 und damit ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg und für Dulaglutid 1,5 mg ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem OR von 6,28 gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Analyse der ITT-Population. Bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen betrug das OR 4,57 für Dulaglutid 0,75 mg und 8,32 für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT (Tabelle 4-123).

*AWARD-5 (52 und 104 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 und 104 Wochen)
Dulaglutid vs. Glipizid*

Durch den indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 im Hinblick auf den Endpunkt "Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE" konnte sowohl bis zum Zeitpunkt 52 als auch bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) gezeigt werden. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR 0,59 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und 0,87 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit der ZVT. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die berechneten OR bei 0,78 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und der ZVT sowie bei 0,77 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-123).

³⁸ In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Analyse der Gesamtpopulation. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen betrug das OR für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg mit der ZVT 0,48 und für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg 0,91. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen zeigte sich ein OR von 0,74 für den Vergleich der 0,75 mg Dosierung von Dulaglutid bzw. 0,87 für den Vergleich der 1,5 mg Dosierung und der ZVT. Der Vorteil war numerisch (Tabelle 4-123).

AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Durch den indirekten Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 im Hinblick auf den Endpunkt "Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE" konnte bis zum Zeitpunkt 104 Wochen ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) gezeigt werden. Bis zum Zeitpunkt 104 Wochen lagen die berechneten OR bei 0,79 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg, sowie bei 0,78 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)

Dulaglutid vs. Glimepirid

Der Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) im Hinblick auf den Endpunkt "Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE" bis zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt von Dulaglutid gegenüber der ZVT. Das OR betrug 3,99.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den statistisch signifikant nachteiligen Effekt von Dulaglutid gegenüber der ZVT mit einem OR von 11,79 (Tabelle 4-123).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominelle Schmerzen)

AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)

Dulaglutid vs. Glipizid

Bei der Betrachtung des Endpunktes "gastrointestinale UE – abdominelle Schmerzen" zeigte sich, wie aufgrund des Nebenwirkungsprofils eines GLP-1 Rezeptoragonisten zu erwarten, ein numerisch nachteiliger Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergaben sich OR von 1,68 bzw. 2,56 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das dargestellte Ergebnis mit einem OR von 1,23 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 2,76 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Tabelle 4-123).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Das Auftreten von Diarrhoen zählt wie die Ereignisse Erbrechen und Übelkeit zu den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten (102). Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg zeigten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen signifikant nachteiligen Effekten gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bezüglich des Auftretens von Diarrhoen. Die berechneten OR zeigen Werte von 3,97 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 6,09 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT.

Durch die Sensitivitätsanalyse zeigte sich eine Bestätigung des Effektes mit einem OR von 4,54 bzw. 6,38 für die Vergleiche von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Nach 104 Wochen konnte der indirekte Vergleich der Studien AWARD-5 und Harmony 3 in Bezug auf den Endpunkt "Diarrhoe" ausgewertet werden. Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg waren statistisch signifikant mehr Patienten von Diarrhoen betroffen. Die OR im Vergleich zur ZVT entsprachen 2,48 bzw. 3,52 für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) (Tabelle 4-123).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Nach 52 Wochen andauernder Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zeigten sich im Vergleich zur ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) in Bezug auf das unerwünschte Ereignis des Erbrechens ein numerisch nachteiliger Effekt. Die berechneten OR ergaben Werte von 1,99 bzw. 3,55 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

In der Sensitivitätsanalyse wurde der Effekt erneut bestätigt und OR von 1,57 bzw. 2,59 berechnet. Der nachteilige Effekt hinsichtlich dieses Endpunktes entspricht den Erwartungen an die Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)*AWARD-5 (52 Wochen) – Nauck 2007/Seck 2010 (52 Wochen)**Dulaglutid vs. Glipizid*

Das Auftreten von Übelkeit ist, wie die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe und Erbrechen, eine erwartete Nebenwirkung der GLP-1 Rezeptoragonisten. Der signifikant nachteilige Effekt von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zur ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glipizid) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war demnach zu erwarten. Es ergab sich ein OR von 2,81/3,67 für den Vergleich von Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und der ZVT.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den signifikanten Effekt mit einem OR von 2,82 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg, sowie einem OR von 3,16 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

*AWARD-5 (104 Wochen) – Harmony 3 (104 Wochen)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Bei der Betrachtung des indirekten Vergleiches der Studien AWARD-5 und Harmony 3 bis zum Zeitpunkt 104 Wochen wurde ein statistisch signifikant nachteiliger Effekt von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid) in Bezug auf das Auftreten von Übelkeit bei den Studienteilnehmern festgestellt. Die ermittelten OR betrugen 3,08 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg sowie 3,81 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und der ZVT (Tabelle 4-123).

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)*AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009)**Dulaglutid vs. Glimepirid*

Die kombinierte Betrachtung der Ereignisse Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit im indirekten Vergleich der Studien AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) zeigte mit einem OR von 4,12 einen statistisch signifikanten Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff hier Glimepirid).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den Effekt nur teilweise, es zeigte sich im indirekten Vergleich der Studien AWARD-6 und LEAD-2 (Nauck 2009) mit einem OR von 1,22 lediglich ein numerischer Nachteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT (Tabelle 4-123).

Für den Endpunkt "Hypoglykämien" wurden in den indirekten Vergleichen für die Studien AWARD-5 und AWARD-6 gegenüber der ZVT vorteilhafte Effekte beobachtet. Da diese Effekte deutlich gleichgerichtet waren, ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis** auf ein gegenüber der ZVT **geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid.

Die nachteiligen Effekte, die hinsichtlich der den "Gastrointestinaltrakt betreffenden unerwünschten Ereignisse" für Dulaglutid beobachtet wurden, waren ebenfalls deutlich gleichgerichtet, sodass sich für die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse ein **Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid gegenüber der ZVT zeigt.

Im Rahmen der Behandlung des T2DM ist die Vermeidung von Hypoglykämien, auch laut NVL (9), eine wesentliche Komponente der Therapieplanung. Da Hypoglykämien außerdem einen Einfluss auf die Lebensqualität haben (54-57), ist die Inzidenz von Hypoglykämien als Endpunkt von hoher Patientenrelevanz zu bewerten.

Insgesamt kann daher von einem **Hinweis auf ein im Vergleich zur ZVT geringeres Schadenspotenzial** ausgegangen werden.

Tabelle 4-118: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,33 [-0,52; -0,14]; 0,0006	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,54 [-0,72; -0,36]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,28 [-0,46; -0,10]; 0,0019	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,42 [-0,60; -0,24]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,43 [-0,64; -0,22]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,67 [-0,88; -0,46]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,31 [-0,52; -0,10]; 0,0031	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,49 [-0,70; -0,28]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,38 [-0,57; -0,188]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,67 [-0,85; -0,47]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,26 [-0,45; -0,077]; 0,008	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,55 [-0,74; -0,36]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,31 [-0,56; -0,06]; 0,014	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,59 [-0,84; -0,34]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>

Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid		
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen		
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-0,06 [-0,37; 0,25]; 0,7043	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})		
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-0,06 [-0,38; 0,26]; 0,710	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
[°] + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charkteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . bzw.: beziehungsweise; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: indirekter Vergleich (16), Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 2, Tabelle 2 Sensitivitätsanalyse, Tabelle 3		

Tabelle 4-119: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 %, < 6,5 %*

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,01 [1,34; 3,00]; < 0,001	1,51 [1,20; 1,89]; < 0,001	0,17 [0,07; 0,26]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,86 [1,91; 4,28]; < 0,001	1,78 [1,43; 2,21]; < 0,001	0,26 [0,160; 0,35]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %* zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,65 [1,03; 2,62]; 0,035	1,46 [1,03; 2,08]; 0,036	0,09 [0,01; 0,17]; 0,036	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,89 [1,84; 4,54]; < 0,001	2,11 [1,51; 2,94]; < 0,001	0,22 [0,13; 0,30]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,23 [1,45; 3,44]; < 0,001	1,53 [1,22; 1,92]; < 0,001	0,20 [0,09; 0,30]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,99 [1,94; 4,60]; < 0,001	1,72 [1,39; 2,14]; < 0,001	0,27 [0,17; 0,37]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 6,5 %* zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,02 [1,20; 3,40]; 0,008	1,74 [1,16; 2,62]; 0,008	0,12 [0,03; 0,21]; 0,010	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,87 [2,34; 6,40]; < 0,001	2,65 [1,81; 3,88]; < 0,001	0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,04 [1,36; 3,06]; < 0,001	1,55 [1,21; 2,00]; < 0,001	0,17 [0,07; 0,26]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,99 [1,99; 4,48]; < 0,001	1,88 [1,48; 2,39]; < 0,001	0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,13 [1,38; 3,30]; < 0,001	1,56 [1,20; 2,02]; < 0,001	0,18 [0,08; 0,29]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,39 [2,20; 5,24]; < 0,001	1,92 [1,50; 2,45]; < 0,001	0,30 [0,20; 0,40]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>

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

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,80 [1,29; 2,50]; < 0,001	1,44 [1,17; 1,77]; < 0,001	0,14 [0,06; 0,22]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,63 [1,89; 3,66]; < 0,001	1,75 [1,44; 2,12]; < 0,001	0,23 [0,15; 0,31]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %* zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,95 [1,29; 2,95]; 0,001	1,72 [1,22; 2,41]; 0,001	0,10 [0,04; 0,17]; 0,002	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,91 [2,64; 5,79]; < 0,001	2,77 [2,04; 3,77]; < 0,001	0,25 [0,178; 0,32]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	1,29 [0,78; 2,13]; 0,323	1,16 [0,91; 1,49]; 0,237	0,06 [-0,06; 0,18]; 0,305	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	1,35 [0,79; 2,29]; 0,270	1,20 [0,84; 1,72]; 0,310	0,06 [-0,05; 0,18]; 0,255	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	1,28 [0,76; 2,16]; 0,363	1,16 [0,90; 1,49]; 0,259	0,06 [0,06; 0,18]; 0,345	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	1,42 [0,82; 2,46]; 0,210	1,24 [0,86; 1,79]; 0,252	0,08 [-0,04; 0,19]; 0,191	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². * Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 6,5 % war Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 und wurde in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 berücksichtigt. ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, OR: <i>Odds Ratio</i>, RR: relatives Risiko; vs.: <i>versus</i> Quelle: indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5				

Tabelle 4-120: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Körpergewichtes

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-3,57 [-4,57; -2,57]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-4,00 [-5,00 -3,01]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-3,30 [-4,35; -2,25]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,98 [-5,02; -2,94]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,94 [-3,90; -1,99]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,44 [-4,39; -2,49]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,63 [-3,65; -1,61]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,51 [-4,52; -2,50]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 104 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,67 [-3,59; -1,75]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,17 [-4,09; -2,25]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid		
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 Wochen		
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,09 [-3,87; -2,31]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})		
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,52 [-4,33; -2,71]; < 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
° + Metformin # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . bzw.: beziehungsweise; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: indirekter Vergleich (16) , Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich , Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3		

Tabelle 4-121: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Morbidität - Veränderung des Bauchumfanges

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	MWD cm [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	-2,69 [-3,76; -1,62]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-3,56 [-4,64; -2,49]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Bauchumfanges zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	-2,43 [-3,51; -1,35]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-3,39 [-4,46; -2,32]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
[°] + Metformin [#] Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. MWD: Mittelwertdifferenz; vs.: versus Quelle: indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi		

Tabelle 4-122: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimperid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,28 [0,11; 0,69]; 0,006	0,33 [0,14; 0,78]; 0,012	-0,15 [-0,20; -0,10]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,58 [0,26; 1,3]; 0,186	0,66 [0,31; 1,41]; 0,282	-0,11 [-0,16; -0,05]; < 0,0001	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) (Sensitivitätsanalyse[#])				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,34 [0,13; 0,88]; 0,026	0,40 [0,17; 0,99]; 0,047	-0,14 [-0,19; -0,08]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,59 [0,25; 1,40]; 0,229	0,67 [0,30; 1,50]; 0,329	-0,11 [-0,17; -0,05]; 0,0004	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,12 [0,05; 0,28]; < 0,0001	0,17 [0,08; 0,37]; < 0,0001	-0,27 [-0,32; -0,21]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,25 [0,12; 0,53]; 0,0003	0,33 [0,16; 0,67]; 0,002	-0,22 [-0,28; -0,16]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) (Sensitivitätsanalyse[#])				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,14 [0,06; 0,32]; < 0,001	0,19 [0,08; 0,42]; < 0,0001	-0,26 [-0,32; -0,20]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,24 [0,11; 0,54]; 0,0005	0,32 [0,15; 0,67]; 0,003	-0,22 [-0,28; -0,15]; < 0,0001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>

Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,10 [0,05; 0,22]; $< 0,001$	0,16 [0,08; 0,29]; $< 0,001$	-0,29 [-0,35; -0,23]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,17 [0,09; 0,33]; $< 0,001$	0,23 [0,13; 0,42]; $< 0,001$	-0,25 [-0,31; -0,18]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL) (Sensitivitätsanalyse [#])				
Gesamtrate				
Dulaglutid 0,75 mg	0,10 [0,05; 0,20]; $< 0,001$	0,14 [0,08; 0,28]; $< 0,001$	-0,30 [-0,36; -0,23]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,16 [0,08; 0,31]; $< 0,001$	0,22 [0,12; 0,40]; $< 0,001$	-0,25 [-0,32; -0,18]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)				
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 0,75 mg	0,09 [0,03; 0,27]; $< 0,001$	0,10 [0,03; 0,31]; $< 0,001$	-0,16 [-0,22; -0,10]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,16 [0,05; 0,47]; $< 0,001$	0,18 [0,06; 0,51]; 0,001	-0,11 [-0,17; -0,05]; $< 0,001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
asymptomatische				
Dulaglutid 0,75 mg	4,35 [0,59; 32,10]; 0,150	4,24 [0,59; 30,55]; 0,151	0,02 [-0,00; 0,05]; 0,093	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	4,32 [0,58; 31,88]; 0,152	4,21 [0,59; 30,35]; 0,153	0,02 [-0,00; 0,05]; 0,095	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 – LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L))*				
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 1,5 mg	0,15 [0,040; 0,53]; 0,0035	0,17 [0,05; 0,59]; 0,0054	-0,14 [-0,20; -0,08]; $< 0,0001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L))* (Sensitivitätsanalyse ^{##})				
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 1,5 mg	0,05 [0,00; 0,523]; 0,0129	0,05 [0,01; 0,59]; 0,0169	-0,15 [-0,20; -0,09]; $< 0,0001$	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
° + Metformin				

Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des *Baseline* Charakteristikums: *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %.

Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und *Baseline* BMI ≤ 40 kg/m².

* Der *Blutglukose-cut-off* ≤ 56 mg/dL wurde in der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) und in der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 berücksichtigt.

ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko; vs.: *versus*

Quelle: indirekter Vergleich (16), Tabelle 1; Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalys 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5

Tabelle 4-123: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	0,06 [0,00; 1,53]; 0,090	0,06 [0,00; 1,53]; 0,090	-0,015 [-0,03; 0,00]; 0,046	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 1,5 mg	0,06 [0,00; 1,48]; 0,086	0,063 [0,00; 1,51]; 0,088	-0,016 [-0,03; 0,00]; 0,061	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Todesfälle bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	0,17 [0,01; 4,75]; 0,300	0,18 [0,01; 4,72]; 0,300	-0,010 [-0,03; 0,01]; 0,266	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,64 [0,20; 2,06]; 0,457	0,65 [0,21; 2,02]; 0,455	-0,012 [-0,05; 0,02]; 0,512	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,11 [0,37; 3,33]; 0,852	1,10 [0,38; 3,17]; 0,865	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,564	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	0,63 [0,17; 2,28]; 0,478	0,63 [0,18; 2,22]; 0,477	-0,012 [-0,05; 0,02]; 0,512	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,13 [0,34; 3,69]; 0,846	1,11 [0,35; 3,51]; 0,855	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,621	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,95 [0,42; 2,17]; 0,902	0,95 [0,44; 2,07]; 0,903	-0,003 [-0,05; 0,04]; 0,893	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,59 [0,74; 3,43]; 0,239	1,54 [0,75; 3,15]; 0,238	0,029 [-0,02; 0,08]; 0,251	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	0,86 [0,34; 2,19]; 0,756	0,87 [0,36; 2,10]; 0,756	-0,008 [-0,06; 0,04]; 0,760	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,70 [0,74; 3,92]; 0,210	1,64 [0,76; 3,57]; 0,210	0,034 [-0,02; 0,09]; 0,220	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,62 [0,32; 1,21]; 0,163	0,65 [0,36; 1,19]; 0,165	-0,042 [-0,10; 0,02]; 0,160	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,01 [0,56; 1,89]; 0,961	1,01 [0,59; 1,76]; 0,958	0,001 [-0,06; 0,06]; 0,983	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	0,61 [0,30; 1,25]; 0,178	0,64 [0,33; 1,23]; 0,179	-0,044 [-0,11; 0,02]; 0,170	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,08 [0,56; 2,08]; 0,816	1,07 [0,60; 1,92]; 0,815	0,008 [-0,06; 0,07]; 0,822	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	0,69 [0,31; 1,51]; 0,347	0,71 [0,35; 1,45]; 0,347	-0,030 [-0,10; 0,03]; 0,352	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	1,12 [0,53; 2,36]; 0,769	1,10 [0,56; 2,16]; 0,774	0,012 [-0,06; 0,08]; 0,732	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,11 [0,72; 1,74]; 0,630	1,03 [0,92; 1,16]; 0,610	0,022 [-0,06; 0,11]; 0,617	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	1,13 [0,72; 1,75]; 0,603	1,03 [0,92; 1,16]; 0,586	0,024 [-0,06; 0,11]; 0,59	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,22 [0,75; 1,97]; 0,424	1,06 [0,93; 1,20]; 0,408	0,039 [-0,05; 0,13]; 0,412	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	1,22 [0,76; 1,96]; 0,410	1,06 [0,93; 1,20]; 0,397	0,040 [-0,05; 0,13]; 0,399	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,18 [0,72; 1,94]; 0,517	1,03 [0,93; 1,13]; 0,578	0,023 [-0,05; 0,10]; 0,561	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	1,25 [0,76; 2,06]; 0,382	1,04 [0,94; 1,14]; 0,457	0,031 [-0,05; 0,11]; 0,436	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,34 [0,77; 2,32]; 0,300	1,05 [0,94; 1,16]; 0,386	0,038 [-0,04; 0,12]; 0,361	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	1,21 [0,71; 2,07]; 0,481	1,03 [0,93; 1,14]; 0,554	0,026 [-0,06; 0,11]; 0,533	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,27 [0,71; 2,25]; 0,422	1,05 [0,94; 1,17]; 0,408	0,037 [-0,05; 0,13]; 0,410	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	1,34 [0,75; 2,40]; 0,318	1,06 [0,95; 1,18]; 0,320	0,044 [-0,04; 0,13]; 0,318	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	3,33 [0,74; 15,02]; 0,117	3,33 [0,75; 14,46]; 0,113	0,010 [-0,02; 0,05]; 0,540	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	6,28 [1,47; 26,95]; 0,013	6,01 [1,44; 25,04]; 0,014	0,044 [0,00; 0,08]; 0,031	Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 30 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	4,57 [0,88; 23,68]; 0,070	4,46 [0,89; 22,47]; 0,070	0,022 [-0,01; 0,06]; 0,210	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg	8,32 [1,72; 40,19]; 0,008	7,89 [1,68; 37,03]; 0,009	0,048 [0,01; 0,09]; 0,015	Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial

Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,59 [0,25; 1,40]; 0,231	0,61 [0,27; 1,38]; 0,232	-0,028 [-0,08; 0,02]; 0,260	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,87 [0,37; 2,01]; 0,741	0,86 [0,39; 1,91]; 0,715	0,005 [-0,05; 0,06]; 0,863	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,48 [0,18; 1,27]; 0,140	0,50 [0,20; 1,26]; 0,142	-0,038 [-0,09; 0,01]; 0,131	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,91 [0,37; 2,23]; 0,832	0,90 [0,39; 2,10]; 0,808	0,01 [-0,05; 0,06]; 0,793	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,78 [0,39; 1,53]; 0,463	0,79 [0,42; 1,45]; 0,440	-0,011 [-0,08; 0,06]; 0,747	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,77 [0,39; 1,52]; 0,449	0,78 [0,42; 1,44]; 0,428	-0,013 [-0,08; 0,06]; 0,716	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,74 [0,35; 1,55]; 0,424	0,76 [0,39; 1,47]; 0,409	-0,018 [-0,09; 0,05]; 0,621	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,87 [0,42; 1,80]; 0,706	0,86 [0,45; 1,66]; 0,659	0,005 [-0,07; 0,08]; 0,882	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 104 Wochen*				
Dulaglutid 0,75 mg	0,79 [0,32; 1,93]; 0,600	0,80 [0,35; 1,83]; 0,590	-0,010 [-0,08; 0,06]; 0,786	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	0,78 [0,32; 1,91]; 0,588	0,79 [0,34; 1,82]; 0,579	-0,011 [-0,08; 0,06]; 0,756	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	3,99 [1,40; 11,41]; 0,010	3,64 [1,35; 9,80]; 0,012	0,09 [0,03; 0,15]; 0,005	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	11,79 [2,91; 47,80]; 0,0006	10,40 [2,69; 40,25]; 0,0007	0,118 [0,06; 0,17]; < 0,0001	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdominelle Schmerzen) bis zum Zeitpunkt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,68 [0,54; 5,27]; 0,372	1,66 [0,55; 5,02]; 0,371	0,015 [-0,02; 0,05]; 0,400	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,56 [0,86; 7,64]; 0,092	2,47 [0,86; 7,12]; 0,094	0,034 [-0,00; 0,07]; 0,072	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdominelle Schmerzen) bis zum Zeitpunkt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,23 [0,34; 4,43]; 0,749	1,23 [0,35; 4,25]; 0,747	0,004 [-0,03; 0,04]; 0,809	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,76 [0,87; 8,72]; 0,084	2,65 [0,87; 8,05]; 0,086	0,038 [-0,00; 0,08]; 0,066	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Diarrhoe)				
Dulaglutid 0,75 mg	3,97 [1,60; 9,87]; 0,003	3,67 [1,54; 8,72]; 0,003	0,074 [0,03; 0,12]; 0,002	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	6,09 [2,51; 14,80]; < 0,001	5,35 [2,30; 12,41]; < 0,001	0,119 [0,07; 0,17]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Diarrhoe) (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	4,54 [1,69; 12,21]; 0,003	4,15 [1,60; 10,63]; 0,003	0,084 [0,03; 0,14]; 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	6,38 [2,43; 16,75]; < 0,001	5,58 [2,23; 13,96]; < 0,001	0,122 [0,07; 0,18]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs, Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,48 [1,09; 5,67]; 0,031	2,30 [1,07; 4,91]; 0,032	0,070 [0,01; 0,13]; 0,028	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,52 [1,57; 7,91]; 0,002	3,12 [1,48; 6,52]; 0,003	0,112 [0,05; 0,18]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	1,99 [0,49; 8,03]; 0,335	1,89 [0,48; 7,43]; 0,362	0,047 [0,01; 0,08]; 0,011	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,55 [0,90; 13,99]; 0,070	3,19 [0,83; 12,21]; 0,091	0,099 [0,06; 0,14]; < 0,001	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	1,57 [0,38; 6,46]; 0,533	1,50 [0,38; 5,99]; 0,564	0,041 [0,00; 0,08]; 0,051	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	2,59 [0,65; 10,35]; 0,178	2,37 [0,61; 9,14]; 0,212	0,084 [0,04; 0,13]; < 0,001	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-5 – Nauck 2007/Seck 2010 Dulaglutid vs. Glipizid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	2,81 [1,11; 7,13]; 0,030	2,55 [1,05; 6,20]; 0,039	0,086 [0,04; 0,14]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,67 [1,46; 9,22]; 0,006	3,20 [1,33; 7,69]; 0,009	0,122 [0,07; 0,17]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse[#])				
Dulaglutid 0,75 mg	2,82 [1,08; 7,37]; 0,035	2,54 [1,02; 6,31]; 0,046	0,094 [0,04; 0,15]; 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,16 [1,22; 8,20]; 0,018	2,79 [1,13; 6,90]; 0,026	0,109 [0,05; 0,17]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 Dulaglutid vs, Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 104 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg	3,08 [1,29; 7,35]; 0,011	2,78 [1,24; 6,23]; 0,013	0,093 [0,03; 0,15]; 0,003	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg	3,81 [1,61; 9,03]; 0,002	3,32 [1,50; 7,38]; 0,003	0,122 [0,06; 0,19]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) Dulaglutid vs. Glimepirid	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen				
Dulaglutid 1,5 mg	4,12 [2,41; 7,02]; < 0,001	2,71 [1,87; 3,93]; < 0,001	0,29 [0,18; 0,40]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen (Sensitivitätsanalyse^{##})				
Dulaglutid 1,5 mg	1,22 [0,23; 1,81]; 0,322	1,15 [0,87; 1,53]; 0,322	0,04 [-0,04; 0,12]; 0,371	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
° + Metformin * In der Studie AWARD-5 gab es strikte Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA_{1c} (s. Abschnitt 4.2.5.2), die eine persistierende Hyperglykämie definierten, die wiederum zum Studienabbruch aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle führte. Die Studienabbrüche aufgrund von UE/Tod beinhalten die Studienabbrüche aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie. Diese striktere Operationalisierung im Vergleich zu AWARD-6 und den Fremdstudien kann daher zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie auch zu einer höheren Anzahl an Studienabbrechern wegen UE/Tod führen. # Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des <i>Baseline</i> Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %. ## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie LEAD-2 (Nauck 2009) hinsichtlich der <i>Baseline</i> Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m². ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, OR: <i>Odds Ratio</i>, RR: relatives Risiko; vs.: <i>versus</i> Quelle: Studienbericht (20), Tabelle GBCF.14.41/14.42/11.7.; indirekter Vergleich (16), Tabelle 1, Sensitivitätsanalyse 1, Sensitivitätsanalyse 2; indirekter Vergleich (17), Tabelle 1, Tabelle 1 Sensi, Tabelle 2, Tabelle 2 Sensi, Tabelle 3, Tabelle 3 Sensi, Tabelle 4, Tabelle 4 Sensi, Tabelle 5.				

Tabelle 4-124: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	<i>niedrigeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Todesfälle	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE	<i>kein erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>erhöhtes Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Abschließende Bewertung

Basierend auf den indirekten Vergleichen mit Metformin plus Sulfonylharnstoff wurde der Zusatznutzen anhand der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* bewertet. Die vorliegende Evidenz ist geeignet, Hinweise auf einen Zusatznutzen zu generieren.

Aus methodischen Gründen konnte in den indirekten Vergleichen nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden. Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudien (Abschnitt 4.3.1) bestätigten jedoch eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dulaglutid im Vergleich zu Sitagliptin (AWARD-5) bzw. Liraglutid 1,8 mg (AWARD-6) plus Metformin auch für die weiteren Endpunkte.

Metformin plus Sulfonylharnstoff entspricht der durch den G-BA festgelegten ZVT (1). Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz zeigt Dulaglutid gegenüber der als gut wirksam bekannten ZVT einen medizinischen Zusatznutzen (Tabelle 4-124).

Der Zusatznutzen zeigt sich durch die im Vergleich zur ZVT statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg/1,5 mg). Dieser Zusatznutzen spiegelt sich auch in dem Anteil von Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte in einem Bereich < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten. Dieser Anteil war in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer als unter der ZVT. Dabei kam es unter der Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zu einer im Vergleich zum Ausgangswert signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. Der Gruppenunterschied der Gewichtsveränderung war statistisch signifikant. Über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg zeigten sich für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) weniger Hypoglykämien als unter der ZVT von Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Die nachteiligen Effekte, die hinsichtlich der den Gastrointestinaltrakt betreffenden unerwünschten Ereignisse für Dulaglutid beobachtet wurden, waren ebenfalls deutlich gleichgerichtet, sodass sich für die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse ein Hinweis auf ein gegenüber der ZVT höheres Schadenspotenzial von Dulaglutid zeigt. Die klinische Relevanz der gastrointestinalen Nebenwirkungen ist für die meisten Patienten gering, da die Symptome in der Regel mild bis moderat sind und im Verlauf der ersten Behandlungswochen abklingen. Bezogen auf die weiteren Sicherheitsendpunkte ergab sich für Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) ein gegenüber der ZVT vergleichbares Schadenspotenzial. Aufgrund der Relevanz der Hypoglykämievermeidung ergibt sich in der Gesamtschau der Sicherheitsendpunkte ein geringeres Schadenspotenzial für Dulaglutid.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegenüber der ZVT zeigen, dass mit Dulaglutid eine bessere glykämische Kontrolle bei verringerter Hypoglykämierate und ohne Gewichtszunahme, und damit ein zentrales Ziel der Diabetestherapie, erreicht werden kann.

Neben den Ergebnissen zum medizinischen Zusatznutzen werden ebenfalls Ergebnisse zum medizinischen Nutzen aus direkter Evidenz abgeleitet. Die Ergebnisse der beiden direkten Vergleichsstudien von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber Sitagliptin und von Dulaglutid (1,5 mg) gegenüber Liraglutid in der höchsten zugelassenen Dosis von 1,8 mg (jeweils in Kombination mit Metformin) sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der indirekten Vergleiche. Vor diesem Hintergrund ist für Dulaglutid im Vergleich zu Sulfonylharnstoff als gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie 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 4-125: 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), die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutglukosekontrolle aufweisen.	geringer Zusatznutzen

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.

Da es keine Studien gibt, in denen Dulaglutid in Kombination mit Metformin direkt mit der durch den G-BA benannten ZVT (Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid)) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) verglichen wird, wurden adjustierte indirekte Vergleiche mit den Brückenkomparatoren der Studie AWARD-5 und AWARD-6 - Sitagliptin und Liraglutid 1,8 mg in Kombination mit Metformin - durchgeführt.

Durch bibliografische Literaturrecherche und Registersuche konnten für die Studie AWARD-5 über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin mit Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010 und Harmony 3 drei Studien für indirekte Vergleiche und für die Studie AWARD-6 über den Brückenkomparator Liraglutid 1,8 mg + Metformin mit LEAD-2 (Nauck 2009) eine Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert werden. Als Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden die in der Tabelle 4-2 definierten Kriterien herangezogen.

Somit wurden nur RCT zur Bewertung herangezogen. Die identifizierten Studien weisen eine hohe Studienqualität, Validität der Endpunkte und Evidenzstufe auf und sind daher für den Nachweis eines Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich geeignet.

Die in den Studien dargestellten Endpunkte wurden in vergleichbarer Weise erhoben.

Für die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen AWARD-5 und Arechavaleta *et al.* 2011, Nauck *et al.* 2007 und Seck *et al.* 2010; sowie zwischen AWARD-6 und Nauck *et al.* 2009 und Nauck *et al.* 2013 wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die verschiedenen Zeitpunkte (26, 52 und 104 Wochen für AWARD-5 und 26 Wochen für AWARD-6) durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse AWARD-5:

ITT-Subpopulation, basierend auf den (strikeren) Ein- und Ausschlusskriterien von Arechavaleta 2011.

- $HbA_{1c} \geq 6,5 \% \text{ und } \leq 9,0 \%$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

- Sensitivitätsanalyse AWARD-6:

ITT-Subpopulation, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien von Nauck 2009/2013.

- $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0 \% \text{ und } \leq 11,0 \%$ (für Patienten mit Monotherapie)
- $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$

Weitere Einschlusskriterien wie das Alter und die Metformin-Dosis stimmten bereits überein und brauchten daher nicht angepasst zu werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und Harmony 3 wurde keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da die Einschlusskriterien beider Studien übereinstimmten bzw. diejenigen von AWARD-5 in denen von Harmony 3 zur Gänze enthalten waren.

Neben der Anpassung der Einschlusskriterien wurden auch die Endpunkte der Studien AWARD-5 und AWARD-6 angeglichen. So wurde bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-5 das Erreichen eines HbA_{1c} -Zielwertes $< 6,5 \%$ berücksichtigt und bei der Sensitivitätsanalyse der Studie AWARD-6 bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Schwellenwert $< 56 \text{ mg/dL}$ ausgewertet.

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 2005³⁹, Molenberghs 2010⁴⁰). 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 2006⁴¹) 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 2006⁴²) 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

³⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

⁴⁰ 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.

⁴¹ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

⁴² 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_{1c}-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" (19)

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. (19). 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 4-126: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
H9X-MC-GBCF AWARD-5	<u>clinicaltrials.gov</u> (76) <u>ICTRP</u> (77) <u>EU-CTR</u> (78) <u>PharmNet.Bund</u> (79)	ja (20)	ja (72-74)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin</i> Offizieller Titel: <i>A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin</i>				
H9X-MC-GBDE AWARD-6	<u>clinicaltrials.gov</u> (80) <u>ICTRP</u> (81) <u>EU-CTR</u> (82) <u>PharmNet.Bund</u> (83)	ja (70)	ja (75)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes</i> Offizieller Titel: <i>A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide With Once-Daily Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes</i>				

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Arechavaleta 2011	clinicaltrials.gov (90) ICTRP (91) EU-CTR (92) PharmNet.Bund (93)	nein	ja (3)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin</i> Offizieller Titel: <i>A Phase-III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin</i>				
Nauck 2007/Seck 2010	clinicaltrials.gov (94) ICTRP (95)	nein	ja (4, 5)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i> Offizieller Titel: <i>A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy</i>				
Harmony 3	clinicaltrials.gov (96) ICTRP (103) EU-CTR (104)	nein	ja (6)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes</i> Offizieller Titel: <i>A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus</i>				

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Nauck 2009 LEAD-2	<u>clinicaltrials.gov</u> (97) <u>ICTRP</u> (98) <u>EU-CTR</u> (99) <u>PharmNet.Bund</u> (100)	nein	ja (7, 101)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>To Compare the Effect of Liraglutide When Given Together With Metformin With the Effect of Metformin Given Alone and With the Effect of Glimepiride and Metformin Given Together</i> Offizieller Titel: <i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD2):Effect on Glycaemic Control After Once Daily Administration of Liraglutide in Combination With Metformin Versus Metformin Monotherapy Versus Metformin and Glimepiride Combination Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes</i>				
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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-087. 2013.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. 2008.
3. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(2):160-8.
4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2007;9(2):194-205.
5. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *International journal of clinical practice*. 2010;64(5):562-76.
6. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care*. 2014;37(8):2141-8.
7. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes care*. 2009;32(1):84-90.
8. 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.

9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.
10. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.
11. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. TYPE 2 DIABETES National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2014.
12. Raynor HA, Jeffery RW, Ruggiero AM, Clark JM, Delahanty LM, Look ARG. Weight loss strategies associated with BMI in overweight adults with type 2 diabetes at entry into the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) trial. Diabetes care. 2008;31(7):1299-304.
13. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014.
14. Shea MK, Houston DK, Nicklas BJ, Messier SP, Davis CC, Miller ME, et al. The effect of randomization to weight loss on total mortality in older overweight and obese adults: the ADAPT Study. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2010;65(5):519-25.
15. American College of Cardiology/American Heart Association. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. 2013.
16. ICON Health Economics. H9X-MC-GBCF und H9X-MC-GBDE (AWARD-5 und AWARD-6) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.
17. Lilly Deutschland GmbH. H9X-MC-GBCF und H9X-MC-GBDE (AWARD-5 und AWARD-6) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.
18. American Diabetes Association. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. 2005.
19. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.
20. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBCF Clinical Study Report. 2013.
21. 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.
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. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBCF (AWARD-5) post-hoc Analysen. 2014.
28. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDE (AWARD-6) post-hoc Analysen. 2014.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention*. 2008.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. 2009.
35. Bundesministerium für Gesundheit. *Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV)*. 2009.
36. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *The New England journal of medicine*. 2008;359(11):1092-5.

37. 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.
38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
39. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):1035-6.
40. 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.
41. 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.
42. Dolan P, Roberts J. Modelling valuations for Eq-5d health states: an alternative model using differences in valuations. *Medical care*. 2002;40(5):442-6.
43. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *British journal of rheumatology*. 1997;36(5):551-9.
44. Kolotkin RL, Crosby RD. Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2002;11(2):157-71.
45. Eli Lilly and Company. Evidence Dossier. 2009.
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. Otto T, Lilly Deutschland GmbH,. Abstrakt zu Patientenpräferenzen. 2014.
49. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.

50. 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.
51. 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.
52. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes care. 2011;34 Suppl 2:S132-7.
53. Ehlers APF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie - Aufklärungspflicht des Arztes. 2011.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Holstein AEE-H. Risk of Hypoglycemia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. 2003.
60. 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.
61. Koizumi M, Takada T, Kwarada 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 JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. World journal of surgery. 1997;21(2):136-42.
64. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective Early Identification of Severe Acute Pancreatitis'. 0000.
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. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(6):683-91.
70. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDE Clinical Study Report. 2014.
71. Eli Lilly and Company. Tabular Listing of All Clinical Studies Dulaglutide. 2013.
72. Spencer K, Colvin K, Braunecker B, Brackman M, Ripley J, Hines P, et al. Operational challenges and solutions with implementation of an adaptive seamless phase 2/3 study. Journal of diabetes science and technology. 2012;6(6):1296-304.
73. Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). Diabetes, obesity & metabolism. 2014;16(8):748-56.
74. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes care. 2014;37(8):2149-58.

75. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-57.
76. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00734474 H9X-MC-GBCF (AWARD-5). 2014.
77. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00734474 H9X-MC-GBCF (AWARD-5). 2014.
78. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT00734474 H9X-MC-GBCF (AWARD-5). 2014.
79. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht NCT00734474 H9X-MC-GBCF (AWARD-5). 2014.
80. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01624259 H9X-MC-GBDE (AWARD-6). 2014.
81. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT01624259 H9X-MC-GBDE (AWARD-6). 2014.
82. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT01624259 H9X-MC-GBDE (AWARD-6). 2014.
83. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht NCT01624259 H9X-MC-GBDE (AWARD-6). 2014.
84. Kurth B-M. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). 2012.
85. 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.
86. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2012.
87. Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBCF (b). 2009.
88. Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBDE(a). 2012.
89. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *Bmj*. 2007;336(7644):601-5.
90. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00701090 Arechavaleta 2011. 2014.

91. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00701090 Arechavaleta 2011. 2014.
92. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT00701090 Arechavaleta 2011. 2014.
93. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht NCT00701090 Arechavaleta 2011. 2014.
94. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00094770 Nauck 2007/Seck 2010. 2014.
95. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00094770 Nauck 2007/Seck 2010. 2014.
96. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00838903 Harmony 3. 2014.
97. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00318461 LEAD-2. 2014.
98. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00318461 LEAD-2. 2014.
99. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT00318461 LEAD-2. 2014.
100. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht NCT00318461 LEAD-2. 2014.
101. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, During M, Shah N, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(3):204-12.
102. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2013.
103. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Registerbericht NCT00838903 Harmony 3. 2014.
104. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT00838903 Harmony 3. 2014.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁴³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

⁴³ 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
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 INSULIN-INDEPENDENT, 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
15	6 AND 14	12
16	15 AND LA=(ENGL;GERM)	12
^a Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 50.390.934 Hits)		

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.12.2014	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
17	ME60	24.320.822
18	FT=DULAGLUTID#	29
19	FT=TRULICITY?	1
20	FT=(LY2189265 OR LY-2189265)	8
21	18 TO 20	29
22	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE 2	85.523
23	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE II	85.523
24	CT=DIABETES MELLITUS/QF=(DT;TH;TU)	23.693
25	FT=(DIABETES?, # # # TYP# 2 OR DIABETES?, # # # TYP#2)	112.544
26	FT=(DIABETES?, # # # TYP# II OR DIABETES?, # # # TYP#II)	6.843
27	FT=(NON-INSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR NONINSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR INSULIN-INDEPENDENT, DIABETES # # # OR NIDDM)	12.167
28	FT=(ADULT-ONSET, DIABETES # # # OR MATURITY-ONSET, DIABETES? # # # OR SLOW-ONSET, DIABETES # # # OR KETOSIS-RESISTANT, DIABETES # # #)	1.834
29	22 TO 28	140.570
30	21 AND 29	29
31	30 AND LA=(ENGL;GERM)	29
^a Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 50.390.934 Hits)		

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 ⁴⁴]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
32	EM74	25.259.791
33	CT=DULAGLUTID#	1
34	CT=DULAGLUTIDE	146

⁴⁴ 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.

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 ⁴⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
35	CT=LY2189265	146
36	TE=DULAGLUTIDE	83
37	FT=DULAGLUTID#	136
38	FT=TRULICITY?	2
39	FT=(LY2189265 OR LY-2189265)	65
40	33 TO 39	164
41	CT=DIABETES MELLITUS TYPE 2	150.470
42	CT=DIABETES MELLITUS TYPE II	150.470
43	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE 2	150.470
44	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE II	150.470
45	CT=DIABETES TYPE 2	150.470
46	CT=DIABETES TYPE II	150.470
47	CT=DIABETES MELLITUS/QF=(DT;TH)	41.930
48	CT=DIABETES/QF=(DT;TH)	41.930
49	FT=(DIABETES?, ### TYP# 2 OR DIABETES?, ### TYP#2)	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
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 TRIAL, CONTROLLED	198.630
56	CT=CONTROLLED TRIAL, RANDOMIZED	361.947
57	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	361.947
58	CT=OPEN STUDY	17.722
59	CT=OPEN-LABEL STUDY	17.722
60	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	12.091
61	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	12.430
62	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	476
63	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	44.738
64	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	18.857
65	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.686
66	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	12.091
67	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	12.430

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 ⁴⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
68	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	476
69	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	4.299
70	FT=TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	105.868
71	FT=STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	53.499
72	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.453.644
73	(60 TO 71) AND 72	71.250
74	(55 TO 59) OR 73	461.905
75	RANDOM?/(TI;AB)	935.135
76	PLACEBO?/(TI;AB;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=MEDLINE	109
83	82 AND LA=(ENGL;GERM)	108
84	CCTR93; ME60; EM74	50.390.934
85	16 OR 31 OR 83	149
86	check duplicates: unique in s=85	129
87	83 AND 86	88
^a 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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only	2.466
2	(typ* 2 or typ* II or typ* ii or typ* two):ti,ab	47.898
3	#1 and #2	371
4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8.976
5	niddm:ti,ab	960
6	non insulin* dep*:ti,ab	3317
7	noninsulin* dep*:ti,ab	141
8	adult onset diabet*:ti,ab	782
9	((keto* resist* or non keto*) near/3 diabet*):ti,ab	4
10	mody:ti,ab	13
11	((typ* 2 or typ* II or typ* ii or typ* two) near/3 diabet*):ti,ab	11.196
12	t2d:ti,ab	228
13	t2dm:ti,ab	945
14	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	15.974
15	ly 2189265:ti,ab,kw	1
16	(dulaglutide or ly 2189265 or ly2189265):ti,ab,kw	15
17	(liraglutide or NN 2211 or NN2211 or victoza or nnc 90 1170 or nnc90 1170):ti,ab,kw	165
18	(exenatide or bydureon or Byetta or Ex4 peptide or exendin 4 or ac 2993 or ac2993 or ly2148568 or ly 2148568):ti,ab,kw	271
19	(zp 10a peptide or aqve 10010 or ave 0010 or ave0010 or lixisenatide or naliglutide):ti,ab,kw	27
20	(albiglutide or syncria or gsk716155 or gsk 716155 or albugon or naliglutide):ti,ab,kw	11
21	albumin GLP 1:ti,ab,kw	19
22	albumin GLP1:ti,ab,kw	0
23	albumin glucagon like peptide 1:ti,ab,kw	27
24	glp 1 albumin:ti,ab,kw	15
25	glp1 albumin:ti,ab,kw	0
26	glucagon like peptide 1 albumin:ti,ab,kw	17
27	(sitagliptin or Januvia or "MK 0431" or MK04331 or MK 431 or MK431 or ono5435 or ono 5435 or ristaben or tesavel or xelevia):ti,ab,kw	303
28	MeSH descriptor: [Insulins] this term only	1
29	MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees	660
30	MeSH descriptor: [Insulin, Short-Acting] explode all trees	441
31	MeSH descriptor: [Biphasic Insulins] explode all trees	62
32	"short acting insulin":ti,ab	100
33	"short acting insulins":ti,ab	7

34	"long acting insulin":ti,ab	107
35	"long acting insulins":ti,ab	4
36	"basal insulin":ti,ab	481
37	"basal insulins":ti,ab	21
38	"bolus insulin":ti,ab	93
39	"bolus insulins":ti,ab	1
40	"biphasic insulin":ti,ab	113
41	"biphasic insulins":ti,ab	0
42	(insulin detemir or levemir or nn304 or nn 304):ti,ab,kw	13
43	(glargine or A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin or HOE 901 or HOE901 or Lantus):ti,ab,kw	576
44	(insulin isophane or isophane insulin or nph or nph insulin or insulatard or humulin\$1 or novolin or protamine insulin or protaphan\$1 or protophan\$1 or nph umuline or umuline or orgasuline or isuhuman or insuman or human insulatard or actrapid or actraphan\$1 or berlinsulin or mixtard):ti,ab,kw	745
45	(insulin aspart or novolog or novorapid\$1 or insulin b28asp or biphasic insulin aspart 30 or insulin protamine plus insulin aspart or novomix or novo mix):ti,ab,kw	427
46	(lispro or lyspro or humalog or ly 275585 or ly275585 or humalog mix or insulin lispro plus insulin lispro protamine or insulin\$1 lispro humalog or liprolog):ti,ab,kw	412
47	(insulin glulisine or glulisine or apidra or hmr 1964 or hmr1964):ti,ab,kw	87
48	(glimepiride or amarel or amaryl or hoe 490 or ronea or euglim or glimerid hoe490 or s 80 8490 or solosa):ti,ab,kw	350
49	MeSH descriptor: [Glyburide] this term only	493
50	(glibenclamide or glyburide or glybenclamide or daonil or diabeta or euglucon or hb 419 or hb 420 or maninil or micronase or neogluconin or ameccladin or azuglucon or bastiverit or betanase or calabren or clamide or clibenclamide or daonil or daono or debtan or diabasan or diabet\$1 or dibelet or duraglucon or euclamin or euglucon or euglucon or gilemal or glencamide or glidiabet or humedia or u 26452 or u26452 or xeltic):ti,ab,kw	848
51	(pioglitazone or actos or ad 4833 or u72107a or u72107 or u 727107a or u 727107 or ad4833 or cereluc or glita or glitase or glustin or paglitaz or pioglit or piomed or sepioglin or zactos):ti,ab,kw	872
52	MeSH descriptor: [Glipizide] explode all trees	135
53	(cp 28,720 or cp 28720 or cp28,720 or cp28720 or glipizid* or glypizid* or aldiab or apamid or beapizide or decose or depizide or diabetes or diasef or dibizide or gipzide or glibenese or glibinese or glibetin or glican or glidiab or glydiazinamide or glydiazinamide or glydiazinamide or glipicontin or glipid or glucatrol or glucorite or glucodiab or glucolip or glucotrol or glucoside or glupitel or glupizide or glutrol or glyde or glygen or glyzid or glyzip or melizide or minidiab or minodiab or napizide or ozidia or pezide or sucrazide or sunglucon):ti,ab,kw	257
54	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5 -triol" or dapagliflozin or forxiga or BMS 512148 or BMS512148):ti,ab,kw	73
55	(empagliflozin or BI 10773 or BI10773):ti,ab,kw	35
56	(canagliflozin or jnj 28431754 or jnj28431754 or ta 7284 or ta7284):ti,ab,kw	37
57	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56	4.402
58	#14 and #57 in Trials	2.493
59	#58 Publication Year from 1990 to 2014	2.493

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Glanville 2006 [Quelle ⁴⁵] – How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	94.500
2	(typ\$ 2 or typ\$ II or typ\$ ii or typ\$ two).ti,ab.	200.781
3	1 and 2	5.116
4	Diabetes Mellitus, Type 2/	91.318
5	niddm.ti,ab.	6.958
6	non insulin\$ dep\$.ti,ab.	10.860
7	noninsulin\$ dep\$.ti,ab.	1.398
8	adult onset diabetes.ti,ab.	404
9	((keto\$ resist\$ or non keto\$) adj3 diabet\$.ti,ab.	265
10	((typ\$ 2 or typ\$ II or typ\$ ii or typ\$ two) adj3 diabet\$.ti,ab.	87.353
11	t2dm.ti,ab.	7.505
12	t2d.ti,ab.	3.101
13	mody.ti,ab.	917
14	or/3-13	126.857
15	ly 2189265.nm.	13
16	(dulaglutide or ly 2189265 or ly2189265).ti,ab.	36
17	liraglutide.nm.	533
18	(liraglutide or NN 2211 or NN2211 or victoza or nnc 90 1170 or nnc90 1170).ti,ab.	738
19	exenatide.nm.	1.543
20	(exenatide or bydureon or Byetta or Ex4 peptide or exendin 4 or ac 2993 or ac2993 or 29 ly2148568 or ly 2148568).ti,ab.	1.957
21	ZP10A peptide.nm.	46
22	(zp10a peptide or aqve 10010 or "ave 0010" or ave0010 or lixisenatide or lyxumia or zp 10 or zp10).ti,ab.	87
23	albiglutide.nm.	20
24	(albiglutide or syncria or gsk716155 or gsk 716155 or albugon or naliglutide).ti,ab.	54
25	(albumin adj3 (GLP1 or GLP 1)).ti,ab.	10
26	(albumin adj3 glucagon like peptide).ti,ab.	2
27	sitagliptin.nm.	711
28	(sitagliptin or Januvia or "MK 0431" or MK04331 or MK 431 or MK431 or ono5435 or ono 5435 or ristaben or tesavel or xelevia).ti,ab.	999
29	insulins/ or exp insulin, long-acting/ or exp insulin, short-acting/	3.670

⁴⁵ Das Zitat zu dem hier angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. J Med Libr Assoc 2006 Apr;94(2):130-6.

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Glanville 2006 [Quelle ⁴⁵] – How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	exp biphasic insulins/	152
31	(short acting adj3 insulin\$1).ti,ab.	478
32	(long acting adj3 insulin\$1).ti,ab.	882
33	((basal or bolus) adj3 insulin\$1).ti,ab.	6.594
34	(biphasic adj3 insulin\$1).ti,ab.	744
35	insulin detemir.nm.	406
36	(insulin detemir or levemir or nn304 or nn 304).ti,ab.	518
37	glargine.nm.	1.161
38	(glargine or A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin or HOE 901 or HOE901 or Lantus).ti,ab.	1.559
39	Insulin, Isophane/	832
40	(insulin isophane or isophane insulin or nph or nph insulin or insulatard or humulin\$1 or novolin or protamine insulin or protaphan\$1 or protophan\$1 or nph umuline or umuline or orgasuline or isuhuman or inuman or human insulatard or actrapid or actraphan\$1 or berlinsulin or mixtard).ti,ab.	2.764
41	insulin aspart/	509
42	(insulin aspart or novolog or novorapid\$1 or insulin b28asp or biphasic insulin aspart 30 or insulin protamine plus insulin aspart or novomix or novo mix).ti,ab.	708
43	insulin lispro/	732
44	(lispro or lyspro or humalog or ly 275585 or ly275585 or humalog mix or insulin lispro plus insulin lispro protamine or insulin\$1 lispro humalog or liprolog).ti,ab.	942
45	insulin glulisine.nm.	124
46	(insulin glulisine or glulisine or apidra or hmr 1964 or hmr1964).ti,ab.	206
47	glimepiride.nm.	613
48	(glimepiride or amar?l or hoe 490 or ronea or euglim or glimerid hoe490 or s 80 8490 or solosa).ti,ab.	966
49	Glyburide/	5.754
50	(glibenclamide or glyburide or glybenclamide or daonil or diabeta or euglucon or hb 419 or hb 420 or maninil or micronase or neogluconin or ameccladin or azuglucon or bastiverit or betanase or calabren or clamide or clibenclamide or daonil or daono or debtan or diabasan or diabet\$1 or dibelet or duraglucon or euclamin or eugluc?n or gilemal or glencamide or glidiabet or humedia or u 26452 or u26452 or xeltic).ti,ab.	9.039
51	pioglitazone.nm.	2.911
52	(pioglitazone or actos or ad 4833 or u72107a or u72107 or u 727107a or u 727107 or ad4833 or cereluc or glita or glitase or glustin or paglitaz or pioglit or piomed or sepioglin or zactos).ti,ab.	3.771
53	Glipizide/	668
54	(cp 28,720 or cp 28720 or cp28,720 or cp28720 or gl#pizid? or aldiab or apamid or beapizide or decose or depizide or diabetes or diasef or dibizide or gipzide or glib?nese or glibetin or glican or glidiab or gl?diazinamide or glipiccontin or gli?id\$ or glucatrol or glucorite or glucodiab or glucolip or glucotrol or glucozide or glupitel or glupizide or glutrol or glyde or glydiaz?namide or glygen or glyzi\$1 or melizid? or min?diab or napizide or ozidia or pezide or sucrazide or	1.155

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Glanville 2006 [Quelle ⁴⁵] – How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
	sunlucon).ti,ab.	
55	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5 -triol".nm.	129
56	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5 -triol" or dapagliflozin or forxiga or BMS 512148 or BMS512148).ti,ab.	189
57	empagliflozin.nm.	42
58	(empagliflozin or BI 10773 or BI10773).ti,ab.	76
59	canagliflozin.nm.	68
60	(canagliflozin or jnj 28431754 or jnj28431754 or ta 7284 or ta7284).ti,ab.	116
61	or/15-60	31348
62	randomized controlled trial.pt.	400.323
63	controlled clinical trial.pt.	90.694
64	randomized controlled trial/	400.323
65	random allocation.sh.	84.113
66	double blind method.sh	132.491
67	single blind method.sh.	20.614
68	clinical trial/	501.384
69	clinical trial/ or clinical trial, phase i/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or multicenter study/	654.888
70	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	291.796
71	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$ or dummy\$)).ti,ab.	142.385
72	placebos.sh.	34.008
73	placebo\$.ti,ab.	169.179
74	random\$.ti,ab.	764.880
75	animals/ not (animals/ and humans/)	4.000.372
76	or/62-74	1.500.307
77	76 not 75	1.368.128
78	14 and 61 and 77	3.835
79	limit 78 to english language	3.654
80	limit 78 to german	48
81	limit 78 to french	22
82	or/79-81	3.724
83	limit 82 to yr="1990 -Current"	3.610

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Dickersin 1994 [Quelle ⁴⁶] – Identifying relevant studies for systematic reviews.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	*diabetes mellitus/	185.487
2	(typ\$ 2 or typ\$ II or typ\$ ii or typ\$ two).ti,ab.	249.736
3	1 and 2	24.888
4	*non insulin dependent diabetes mellitus/	86.833
5	niddm.ti,ab.	7.738
6	non insulin\$ dep\$.ti,ab.	12.105
7	noninsulin\$ dep\$.ti,ab.	1.635
8	adult onset diabetes.ti,ab.	479
9	((keto\$ resist\$ or non keto\$) adj3 diabet\$.ti,ab.	316
10	mody.ti,ab.	1.334
11	((typ\$ 2 or typ\$ II or typ\$ ii or typ\$ two) adj3 diabet\$.ti,ab.	121.720
12	t2d.ti,ab.	6.202
13	t2dm.ti,ab.	13.970
14	or/3-13	153.780
15	*dulaglutide/	57
16	(dulaglutide or ly 2189265 or ly2189265).ti,ab.	88
17	*liraglutide/	1.150
18	(liraglutide or NN 2211 or NN2211 or victoza or nnc 90 1170 or nnc90 1170).ti,ab.	1.661
19	*exendin/	578
20	(exenatide or bydureon or Byetta or Ex4 peptide or exendin 4 or ac 2993 or ac2993 or ly2148568 or ly 2148568).ti,ab.	3.392
21	lixisenatide/	340
22	(zp10a peptide or aqve 10010 or "ave 0010" or ave0010 or lixisenatide or lyxumia or zp 10 or zp10).ti,ab.	207
23	albiglutide/	300
24	(albiglutide or syncria or gsk716155 or gsk 716155 or albugon or naliglutide).ti,ab.	116
25	(albumin adj3 (GLP1 or GLP 1)).ti,ab.	12
26	(albumin adj3 glucagon like peptide).ti,ab.	2
27	*sitagliptin/	1.291
28	(sitagliptin or Januvia or "MK 0431" or MK04331 or MK 431 or MK431 or ono5435 or ono 5435 or ristaben or tesavel or xelevia).ti,ab.	2.018
29	*long acting insulin/	407
30	*short acting insulin/	94

⁴⁶ Das Zitat zu dem hier angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ 1994 Nov 12;309(6964):1286-91.

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Dickersin 1994 [Quelle ⁴⁶] – Identifying relevant studies for systematic reviews.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
31	*biphasic insulin/	186
32	(short acting adj3 insulin\$1).ti,ab.	727
33	(long acting adj3 insulin\$1).ti,ab.	1.450
34	((basal or bolus) adj3 insulin\$1).ti,ab.	9.090
35	(biphasic adj3 insulin\$1).ti,ab.	930
36	*insulin detemir/	696
37	(insulin detemir or levemir or nn304 or nn 304).ti,ab.	900
38	*insulin glargine/	1.885
39	(glargine or A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin or HOE 901 or HOE901 or Lantus).ti,ab.	2.986
40	*isophane insulin/	1.919
41	(insulin isophane or isophane insulin or nph or nph insulin or insulatard or humulin\$1 or novolin or protamine insulin or protaphan\$1 or protophan\$1 or nph umuline or umuline or orgasuline or isuhuman or insuman or human insulatard or actrapid or actraphan\$1 or berlinsulin or mixtard).ti,ab.	3.695
42	*insulin aspart/	876
43	(insulin aspart or novolog or novorapid\$1 or insulin b28asp or biphasic insulin aspart 30 or insulin protamine plus insulin aspart or novomix or novo mix).ti,ab.	1.134
44	*insulin lispro/	1.017
45	(lispro or lyspro or humalog or ly 275585 or ly275585 or humalog mix or insulin lispro plus insulin lispro protamine or insulin\$1 lispro humalog or liprolog).ti,ab.	1.436
46	*insulin glulisine/	213
47	(insulin glulisine or glulisine or apidra or hmr 1964 or hmr1964).ti,ab.	396
48	*glimepiride/	867
49	*glimepiride plus metformin/	24
50	*glimepiride plus pioglitazone/	12
51	*glimepiride plus rosiglitazone/	17
52	(glimepiride or amar?l or hoe 490 or rname or euglim or glimerid hoe490 or s 80 8490 or solosa).ti,ab.	1.612
53	*glibenclamide/	5.396
54	*glibenclamide plus metformin/	51
55	(glibenclamide or glyburide or glybenclamide or daonil or diabeta or euglucon or hb 419 or hb 420 or maninil or micronase or neogluconin or amecladin or azuglucon or bastiverit or betanase or calabren or clamide or clibenclamide or daonil or daono or debtan or diabasan or diabet\$1 or dibelet or duraglucon or euclamin or eugluc?n or gilemal or glencamide or glidiabet or humedia or u 26452 or u26452 or xeltic).ti,ab.	11.949
56	*pioglitazone/	3.497
57	*pioglitazone plus sitagliptin/	2
58	(pioglitazone or actos or ad 4833 or u72107a or u72107 or u 727107a or u 727107 or ad4833 or cereluc or glita or glitase or glustin or paglitaz or pioglit or piomed or sepioglin or zactos).ti,ab.	5622
59	*glipizide/	1.313
60	*glipizide plus metformin/	10

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Dickersin 1994 [Quelle ⁴⁶] – Identifying relevant studies for systematic reviews.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
61	(cp 28,720 or cp 28720 or cp28,720 or cp28720 or gl#pizid? or aldiab or apamid or beapizide or decose or depizide or diabetes or diasef or dibizide or gipzide or glib?nese or glibetin or glican or glidiab or gl?diazinamide or glipiccontin or gli?id\$ or glucatrol or glucorite or glucodiab or glucolip or glucotrol or glucozide or glupitel or glupizide or glutrol or glyde or glydiaz?namide or glygen or glyzi\$1 or melizid? or min?diab or napizide or ozidia or pezide or sucrazide or sunglucon).ti,ab.	1779
62	dapagliflozin/	661
63	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5 -triol" or dapagliflozin or forxiga or BMS 512148 or BMS512148).ti,ab.	413
64	empagliflozin/	264
65	(empagliflozin or BI 10773 or BI10773).ti,ab.	184
66	canagliflozin/	445
67	(canagliflozin or jnj 28431754 or jnj28431754 or ta 7284 or ta7284).ti,ab.	284
68	or/15-67	45.807
69	clinical trial/	838.200
70	randomized controlled trial/	355.317
71	randomization/	63.883
72	crossover procedure/	40.568
73	double-blind procedure/	118.429
74	single-blind procedure/	19.007
75	placebo/	259.689
76	random\$.tw.	925.230
77	rct.tw.	15.288
78	factorial\$.tw.	24.132
79	(crossover\$ or cross-over\$).tw.	72.849
80	placebo\$.tw.	209.494
81	(double\$ adj blind\$).tw.	151.113
82	(singl\$ adj blind\$).tw.	15.138
83	assign\$.tw.	24.9324
84	allocat\$.tw.	88.126
85	or/69-84	1.881.582
86	animal/ not (animal/ and human/)	1.203.430
87	85 not 86	1.827.696
88	14 and 68 and 87	6.696
89	limit 88 to english language	6.309
90	limit 88 to german	124
91	limit 88 to french	58

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.11.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Dickersin 1994 [Quelle ⁴⁶] – Identifying relevant studies for systematic reviews.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
92	or/89-91	6.488
93	conference.so.	1.690.038
94	conference paper/	722.724
95	93 or 94	2.394.789
96	92 not 95	4.300
97	limit 96 to yr="1990 -Current"	4.183

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase-II" OR "Phase-III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	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 Dublikatentfernung	12

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Suchschlitz]
Treffer	11
Treffer nach Dublikatentfernung	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 Dublikatentfernung	0

Nach Dublikatentfernung verbleiben insgesamt 31 Treffer, wovon 29 ausgeschlossen werden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche AWARD-5

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(sitagliptin? AND metformin) [Interventions] AND ("Phase-II" OR "Phase-III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	128

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(sitagliptin* AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	203

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(sitagliptin AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	88

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie**	(sitagliptin? AND metformin) [Textfelder] AND Phase-II, III, IV (sitagliptin? AND metformin) [Product name/code] AND Phase-II, III, IV (sitagliptin? AND metformin) [Active Substance] AND Phase-II, III, IV (sitagliptin? AND metformin) [Title] AND Phase-II, III, IV
Treffer	35

Nach Dublikatentfernung verbleiben 241 Treffer.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche AWARD-6

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Liraglutide AND metformin) [Interventions] AND ("Phase-II" OR "Phase-III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	51

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Liraglutide AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	58

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Liraglutide AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	57

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Liraglutide AND metformin) [Textfelder] AND Phase-II, III, IV (Liraglutide AND metformin) [Product name/code] AND Phase-II, III, IV (Liraglutide AND metformin) [Active Substance] AND Phase-II, III, IV (Liraglutide AND metformin) [Title] AND Phase-II, III, IV
Treffer	22

Nach Dublikatentfernung verbleiben 82 Treffer.

Suchergebnis insgesamt

Insgesamt ergaben sich 323 Treffer. Nach Entfernung der Studien, die mehrfach identifiziert wurden (begründet in den zwei verschiedenen Suchen für die verschiedenen Studien) und der eingeschlossenen Studien (aufgelistet unter Abschnitt 0) verblieben 300 Studien, die unter Anhang 4-D aufgeführt sind.

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
<i>EMBASE</i>		
	Nicht zutreffend.	
<i>Medline</i>		
1	Morey-Vargas, O.L. & Shah, P. 2014. In metformin-treated type 2 diabetes mellitus, weekly dulaglutide was noninferior to daily liraglutide for HbA1c levels. <i>Annals of internal medicine</i> , 161, (10) 9.	Diese Publikation wurde ausgeschlossen, da es sich um eine Teilpublikation zu der Vollpublikation Dungan et al. 2014 zu AWARD-6 handelt.
<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>		
	Nicht zutreffend.	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
1	Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. <i>Lancet</i> . 2012;379(9833):2262-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
2	Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. <i>Lancet</i> . 2010;376(9739):431-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
3	Bergenstal RM, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Balena R. Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-emerge 4 trial). <i>Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders</i> . 2012;3(1):13.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
4	Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2013;382(9896):941-50.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
5	Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. <i>Diabetes care</i> . 2006;29(12):2638-43.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
6	Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. <i>Diabetologia</i> . 2013;56(7):1503-11.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
7	Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. <i>Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics</i> . 2013;4(1):27-32.	Studiendauer zu kurz. (A6)
8	Derosa G, Cicero AF, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Maffioli P. Pioglitazone compared to glibenclamide on lipid profile and inflammation markers in type 2 diabetic patients during an oral fat load. <i>Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme</i> . 2011;43(7):505-12.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
9	Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. <i>European journal of pharmacology</i> . 2011;666(1-3):251-6.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
10	Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and beta-cell function. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> . 2012;13(17):2433-42.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
11	Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, et al. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. <i>Internal medicine</i> . 2013;52(19):2179-87.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
12	DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. <i>Diabetes care</i> . 2012;35(7):1446-54.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
13	Feinglos M, Dailey G, Cefalu W, Osei K, Tayek J, Canovatchel W, et al. Effect on glycemic control of the addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM. <i>Diabetes research and clinical practice</i> . 2005;68(2):167-75.	Studiendauer zu kurz. (A6)
14	Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> . 2013;36(12):4015-21.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
15	Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2012;379(9833):2270-8.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
16	Giles TD, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A, Miller AB. Comparison of pioglitazone vs glyburide in early heart failure: insights from a randomized controlled study of patients with type 2 diabetes and mild cardiac disease. <i>Congestive heart failure</i> . 2010;16(3):111-7.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
17	Ingle PVTGS. Comparative effects of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on lipid profile in indian patients with type 2 diabetes mellitus. <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> . 2011.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
18	Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. <i>Diabetologia</i> . 2013;56(12):2582-92.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
19	Maffioli P, Fogari E, D'Angelo A, Perrone T, Derosa G. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. European journal of gastroenterology & hepatology. 2013;25(9):1113-22.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
20	Moon JS, Ha KS, Yoon JS, Lee HW, Lee HC, Won KC, et al. The effect of glargine versus glimepiride on pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: open-label, randomized, controlled study. Acta diabetologica. 2014;51(2):277-85.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
21	Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes care. 2011;34(9):2015-22.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
22	Ohira M, Yamaguchi T, Saiki A, Ban N, Kawana H, Nagumo A, et al. Pioglitazone improves the cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2014;7:313-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
23	Papathanassiou K, Naka KK, Kazakos N, Kanioglou C, Makriyannis D, Pappas K, et al. Pioglitazone vs glimepiride: Differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2009;205(1):221-6.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
24	Petrica L, Vlad A, Petrica M, Jianu CD, Gluhovschi G, Gadalean F, et al. Pioglitazone delays proximal tubule dysfunction and improves cerebral vessel endothelial dysfunction in normoalbuminuric people with type 2 diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice. 2011;94(1):22-32.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
25	Pfutzner A, Schondorf T, Tschöpe D, Lobmann R, Merke J, Müller J, et al. PIOfix-study: effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. Diabetes technology & therapeutics. 2011;13(6):637-43.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
26	Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;375(9724):1447-56.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
27	Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Current medical research and opinion. 2008;24(2):537-50.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
28	Retnakaran R, Qi Y, Opsteen C, Vivero E, Zinman B. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin. Diabetes, obesity & metabolism. 2010;12(10):909-15.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
29	Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(9):691-700.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
30	Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2008;10(10):959-69.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
31	Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. Drug safety. 2009;32(9):787-800.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
32	Umpierrez G, Issa M, Vlainic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. Current medical research and opinion. 2006;22(4):751-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
33	Van Gaal LS, E.; Zhou, T.; Aronson, R.; Efficacy and safety of the glucagon-like peptide -1 receptor agonist lixisenatide versus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in young (<50 years) obese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of clinical & translational endocrinology. 2014.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
34	3Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez-Galvez G, Mathieu C, Vercruysse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. International journal of clinical practice. 2013;67(12):1267-82.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
35	Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(*). Diabetes, obesity & metabolism. 2011;13(1):81-8.	Studiendauer zu kurz. (A6)
36	Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. Journal of diabetes. 2012;4(3):227-37.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
37	Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-beta1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Kidney & blood pressure research. 2012;35(6):483-8	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

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.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV*</i>			
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/NCT01648582	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff/Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) 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/NCT01644500	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/Thiazolidinedione/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 + Biguanid (750-1.500 mg)) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	H9X-MC-GBDC AWARD-3 NCT01126580	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). 19-7-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126580	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
8	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/NCT00630825	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/ Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Die Studiendauer ist zu kurz. (A6)
9	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)
10	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/NCT01064687	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Exenatid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
11	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/NCT01191268	Die Studie enthält die falsche Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Lispro ±Metformin/Glargin + Lispro ±Metformin). (A2/A3)
12	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. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid+Glimepirid+Metformin/Insulin glargin+Glimepirid+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/NCT01394952	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/NCT01149421	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
16	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/NCT01621178	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	H9X-MC-GBDI AWARD-9 NCT02152371	<u>78</u> Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid+ Insulin glargin+Metformin/Placebo+Insulin glargin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
18	H9X-EW-GBDL NCT01667900	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. 15-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
19	H9X-EW-GBDM NCT01215968	Eli 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	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo mit begleitender OAM-Monotherapie) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
20	H9X-EW-GBDO NCT01253304	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. 12-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid) 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)
21	H9X-MC-GBCI NCT01300260	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. 2-3-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
22	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)
23	H9X-MC-GBCP NCT01250834	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. 29-11-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (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

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210	Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6) Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (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)
25	H9X-MC-GBCR NCT01436201	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. 15-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) 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)
26	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. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid + Warfarin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
27	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	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Die Studie enthält die falsche Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
28	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
29	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)

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
-	-	-	-
<i>PharmNet.Bund*</i>			
-	-	-	-
*Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien s. Tabelle 4-2.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>		
1	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 27-5-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086502	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Pioglitazon oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
2	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). 19-11-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
3	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). 9-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087516	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
4	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). 30-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
5	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). 9-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Glimepirid+Metformin oder Placebo+Glimepirid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
6	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 27-5-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
7	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin Metformin/PPARγ Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). 30-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Rosiglitazone+Metformin+Glipizide oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
8	Ono Pharmaceutical Co.Ltd. ClinicalTrials.gov: Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 12-6-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). 27-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placeboals Add-on zu Insulin +/-Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
10	Samuel Lunenfeld Research Institute, M. S. H. M. S. & D. C. ClinicalTrials.gov: Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). 28-12-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
11	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). 12-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
12	Daiichi Sankyo Inc. ClinicalTrials.gov: Effects of Colesevelam HCl, Rosiglitazone, Sitagliptin on Control of Blood Glucose and Lipids in Type 2 Diabetes Patients Whose Blood Glucose Isn't Completely Controlled With Metformin. 17-6-2009. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Colevelam oder Rosiglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
13	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066)(COMPLETED). 15-8-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
14	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). 1-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
15	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). 17-12-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Rosiglitazon+Metformin+Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
16	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Effectiveness and Safety of MK0893 in Combination With Other Drugs Used to Treat Type 2 Diabetes (0893-015)(COMPLETED). 14-1-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631488	Intervention/Vergleichsintervention (MK-0893+Sitagliptin oder MK-0893+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
17	AstraZeneca Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and Pioglitazone, in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2). 4-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Intervention/Vergleichsintervention (Exenatidee oder Sitagliptin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
18	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L. L. C. ClinicalTrials.gov: An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. 15-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Canagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
19	Meir Medical Center Clalit Health Services. ClinicalTrials.gov: A Double-Blind, Randomized, Active-Comparator (Metformin) Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Strategy to Start Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Janumetâ,® Compared to Metformin. 16-3-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
20	Charles Drew University of Medicine and Science National Institutes of Health (NIH). ClinicalTrials.gov: Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. 15-9-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Intervention (Sitagliptin+Metformin+SU) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	The Catholic University of Korea MSD Korea Ltd. ClinicalTrials.gov: Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. 28-10-2009. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322	Studiendauer < 1 Monat (A6)
22	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). 13-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Pioglitazon oder Pioglitazon oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
23	AstraZeneca Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Effect of Exenatide Versus Sitagliptin on 24-hour Average Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or a Thiazolidinedione. 6-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Intervention (Sitagliptin oder Exenatide oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
24	Takeda. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 18-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Intervention (Sitagliptin oder SYR-472 oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
25	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). 5-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
26	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. ClinicalTrials.gov: Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. 11-12-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820573	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo oder Sitagliptin+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
27	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). 7-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Sitagliptin+Metformin oder <i>Standard of care</i>) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
28	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). 29-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	kein RCT (A5)
29	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. 9-8-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851666	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo oder Metformin oder Dapagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
30	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). 1-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin+Pioglitazon+Glipizid oder Placebo+Metformin+Pioglitazon+Glipizid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
31	Diabetes Foundation, I. ClinicalTrials.gov: Phenotypic and Genetic Correlates of Diabetes (Non-Type 1) in Young Non-Obese Asian Indians in North India and A Study to Evaluate the Efficacy of Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) in a Sub-group of the Study Population. 4-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin+Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
32	Seoul National University Bundang Hospital. ClinicalTrials.gov: Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. 5-1-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	kein Komparator (A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). 8-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
34	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: 30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). 31-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Pioglitazon oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
35	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). 6-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	kein RCT (A5)
36	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. 12-11-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Placebo oder PF-04971729) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
37	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). 16-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
38	Dawn Smiley MD Emory University. ClinicalTrials.gov: Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. 24-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
39	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. 29-3-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder GSK1292263) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
40	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). 17-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182	Studiendauer zu gering. (A6)
41	Kowa Research Institute, I. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. 15-8-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder SK-0403 oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
42	Novartis. ClinicalTrials.gov: Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. 3-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Vildagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
43	Sung-Chen Liu Mackay Memorial Hospital. ClinicalTrials.gov: Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. 9-9-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
44	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). 30-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutin oder Sitagliptin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	University of Pisa Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. 19-4-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
46	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonyleurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). 7-9-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Studiendauer zu gering. (A6)
47	Jothydev's Diabetes and Research Centre. ClinicalTrials.gov: Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. 29-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Intervention/Vergleichsintervention (GSK256073 oder Placebo oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
48	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. 29-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Studiendauer zu gering. (A6)
49	Intarcia Therapeutics. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. 21-12-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Intervention/Vergleichsintervention (ITCA 650 oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
50	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β -cell Function. 8-4-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Intervention/Vergleichsintervention (CSII oder CSII+Metformin+Pioglitazon oder CSII+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
51	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). 7-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Atorvastatin oder Sitagliptin+Atorvastatin oder Glimepirid+Atorvastatin oder Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
52	The Catholic University of Korea Bayer. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose, Metformin, Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. 11-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Intervention/Vergleichsintervention (Acarbose Placebo+Metformin+Sitagliptin oder Sitagliptin+Metformin+Acarbose oder Metformin Placebo+Sitagliptin+Acarbose) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
53	JW Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. 12-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Intervention/Vergleichsintervention (Anagliptin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
54	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). 11-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
55	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonyleurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253). 15-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
56	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Insulin With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-254). 15-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	LG Life Sciences. ClinicalTrials.gov: Phase-III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of LC15-0444 Compared With Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. 17-5-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder LC15-0444) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
58	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). 16-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Simvastatin oder Sitagliptin oder Simvastatin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
59	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety and Tolerability of Sitagliptin/Simvastatin Fixed-dose Combination (FDC) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-312). 7-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Simvastatin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
60	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313). 16-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Acarbose+Metformin oder Repaglinid+Metformin+Sitagliptin oder Glimepirid+Metformin+Sitagliptin oder Gliclazid+Metformin+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
61	Taipei Veterans General Hospital, T. ClinicalTrials.gov: ÅY-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. 28-10-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Insulin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
62	Baylor College of Medicine National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. 29-10-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
63	Emory University. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. 2-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Insulin glargin oder Basal Bolus oder Metformin+Sitagliptin oder Metformin+Sitagliptin+Insulin glargin 50% oder Metformin+Sitagliptin+Insulin glargin 80%) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
64	BC Women's Hospital & Health Centre Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Metformin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
65	Medical College of Wisconsin Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Crossover Design Study of Acute and Chronic Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Humans With Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. 28-10-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Metformin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
66	LG Life Sciences. ClinicalTrials.gov: Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM. 7-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Gemigliptin+Metformin oder Metformin+Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67	University of Pavia IRCCS Policlinico S.Matteo. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. 3-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin+Pioglitazon+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
68	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. 28-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
69	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). 12-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
70	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). 3-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Standardbehandlung oder Diätanweisung oder Sportanweisung) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
71	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: The Effect of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 8-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700817	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
72	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: 18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). 5-3-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Intervention/Vergleichsintervention (Saxagliptin+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
73	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naïve Patients. 3-9-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin glargin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
74	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. 3-9-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin glargin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
75	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. 16-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Intervention/Vergleichsintervention (BI 10773 oder Placebo oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
76	AstraZeneca Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). 6-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	Intervention/Vergleichsintervention (Exenatidee oder Metformin oder Pioglitazone oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
77	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. 26-6-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin detemir+Sitagliptin+Metformin oder Sitagliptin+Metformin+Sulphonylharnstoff) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
78	Michael A.Nauck Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Harz. ClinicalTrials.gov: Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. 4-9-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Sitagliptin+Metformin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. 17-10-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Taspoglutide oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
80	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. 3-1-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Intervention/Vergleichsintervention (Vildagliptin MR+Metformin oder Sitagliptin+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
81	University of Dundee. ClinicalTrials.gov: Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. 24-12-2008. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Intervention/Vergleichsintervention (Gliclazide MR oder Sitagliptin oder Pioglitazone oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
82	AstraZeneca Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. 6-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Intervention/Vergleichsintervention (Exenatide+Placebo oder Exenatide+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
83	Sanofi. ClinicalTrials.gov: 24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. 10-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
84	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. 16-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder BI0773) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
85	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). 3-1-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
86	Phenomix Forest Laboratories. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Dutoglipatin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. 10-8-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Dutoglipatin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
87	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin DPP4V Inhibitor add-on Study. 9-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Dapagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
88	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). 25-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Canagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
89	Forest Laboratories Phenomix. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dutoglipatin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. 14-9-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Dutoglipatin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
90	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). 26-6-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Placebo oder Canagliflozin 100 mg oder Canagliflozin 300 mg) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). 5-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
92	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). 13-6-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Canagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
93	Boehringer Ingelheim Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Empagliflozin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
94	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 5-6-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder PF-04991532 oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
95	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. 11-3-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder PF-04991532 oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
96	Anna Cruceta Fundacion Clinic per a la Recerca Biomèdica. ClinicalTrials.gov: Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. 4-2-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
97	Takeda. ClinicalTrials.gov: Comparison of TAK-875 to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. 23-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo oder TAK-875) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
98	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Monotherapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants (MK-0431-083). 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
99	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). 2-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
100	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. 21-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder PF-04937319 oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
101	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). 3-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Insulin glargin+Metformin oder Placebo+Insulin glargin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
102	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. 5-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Intervention/Vergleichsintervention (BIAsp30+Sitagliptin+Metformin oder BIAsp30+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
103	Intarcia Therapeutics. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. 30-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Exenatidee) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	University of Leicester Novo Nordisk A/S University Hospitals, L. ClinicalTrials.gov: Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 Diabetes (LYDIA). 25-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
105	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Management of Pasireotide-induced Hyperglycemia in Adult Patients With Cushing's Disease or Acromegaly. 16-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060383	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutid oder Metformin oder Insulin oder Pasireotide LAR) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
106	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289). 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
107	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. 6-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Intervention/Vergleichsintervention (Semaglutide oder Sitagliptin+Metformin/TZD) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
108	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Switching From Sitagliptin to Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving Adequate Glycaemic Control on Sitagliptin and Metformin. 17-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutid oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
109	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Intervention/Vergleichsintervention (Regime A oder Regime B) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
110	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026). 27-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Intervention/Vergleichsintervention (MK-3102+Metformin+Glimepirid oder Sitagliptin+Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
111	Boehringer Ingelheim Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. 24-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Empagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
112	Takeda. ClinicalTrials.gov: Comparison of TAK-875 With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. 23-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo oder TAK-875) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
113	Michael A.Nauck Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Harz. ClinicalTrials.gov: Antidiabetic Effects of Adding a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) to Pre-Existing Treatment With an Incretin Mimetic (Liraglutide) in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. 4-9-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
114	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: MK-8835/PF-04971729 vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Intervention/Vergleichsintervention (Ertugliflozin oder Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
115	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Intervention/Vergleichsintervention (LY2409021 oder Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. 20-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Intervention/Vergleichsintervention (Saxagliptin oder Dapagliflozin oder Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
117	Merck Sharp & Dohme Corp.Pfizer. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006). 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Intervention/Vergleichsintervention (Ertugliflozin oder Glimepirid oder Sitagliptin oder Insulin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
118	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. 13-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Intervention/Vergleichsintervention (Canagliflozin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
119	Merck Sharp & Dohme Corp.Pfizer. ClinicalTrials.gov: Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005). 18-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Intervention/Vergleichsintervention (Ertugliflozin+Sitagliptin+Metformin+Insulin glargin oder Ertugliflozin++Metformin+Insulin glargin oder Sitagliptin+Metformin+Insulin glargin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
120	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. 5-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Sitagliptin+Metformin oder Insulin glargin+ Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
121	Seoul National University Bundang Hospital. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. 10-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin+Sitagliptin+TZD) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
122	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. 23-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Intervention/Vergleichsintervention (GSK2330672 oder Placebo oder Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
123	Rush University Medical Center. ClinicalTrials.gov: Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. 23-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin glargin+Metformin oder Sitagliptin und Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
124	Lund University Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. 6-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
125	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Once-Daily RO6811135 in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. 24-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205528	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Placebo oder RO6811135) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
126	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Intensification. 21-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin degludec/liraglutid+Metformin oder Insulin degludec/liraglutid+Insulin Aspart+Metfomin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Using Two Different Titration Algorithms. 25-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298192	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin degludec/liraglutid (1x wöchentlich) oder Insulin degludec/liraglutid (2x wöchentlich)) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
128	University Medical Centre Ljubljana. ClinicalTrials.gov: PDE-4 Inhibitor Roflumilast and GLP-1 Agonist Liraglutide in Polycystic Ovary Syndrome. 8-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187250	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin oder Liraglutid oder Roflumilast) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
129	University of Leicester University Hospitals, L. U. H. B. ClinicalTrials.gov: Trial for People With Established Type 2 Diabetes During Ramadan. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292290	Intervention/Vergleichsintervention (SU /Pioglitazon+Metformin oder Liraglutid oder SU/Pioglitazon oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
130	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. 17-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Glimepirid+Metformin oder Glimepirid+Metformin oder Insulin Insulin glargin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
131	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Liraglutide in Combination With Metformin Compared to Metformin Alone, in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. 17-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541215	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
132	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Effect of Liraglutide or Exenatide Added to an Ongoing Treatment on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. 13-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518882	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+OAD oder Exenatide+OAD) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
133	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: A Randomised Controlled Clinical Trial in Type 2 Diabetes Comparing Semaglutide to Placebo and Liraglutide. 30-10-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696657	Intervention/Vergleichsintervention (Semaglutid oder Placebo oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
134	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: The Effect of Insulin Detemir in Combination With Liraglutide and Metformin Compared to Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. 12-12-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856986	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin oder Insulin Detemir) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
135	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide on the Postprandial Plasma Glucose in Patients With Type 2 Diabetes. 9-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175473	Intervention/Vergleichsintervention (Lixisenatid+Metformin oder Liraglutid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
136	ikfe-CRO GmbH Novo Nordisk A/S IKFE Institute for Clinical Research and Development. ClinicalTrials.gov: Impact of Liraglutide on Endothelial Function and Microvascular Blood Flow in Type 2 Diabetes Mellitus. 14-3-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208012	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin oder Liraglutid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
137	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. 28-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin Degludec+Aspart oder Insulin Degludec+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
138	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Vildagliptin Versus Liraglutide - Patient Preference After Receiving Both Medications. 16-8-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518101	Intervention/Vergleichsintervention (Vildagliptin+Metformin oder Liraglutid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin. 16-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596504	Intervention/Vergleichsintervention (Lixisenatid oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
140	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: The Effect of Liraglutide Versus Placebo When Added to Basal Insulin Analogues With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. 31-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617434	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
141	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy. 3-12-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Insulin Degludec oder Insulin Degludec) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
142	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Lixisenatide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. 20-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973231	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Lixisenatid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
143	Thomas Nystrom Årrebro University, S. K. I. ClinicalTrials.gov: Liraglutide and Heart Failure in Type 2 Diabetes. 6-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425580	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Glimepirid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
144	Fundaci3n Fern3ndez-Cruz. ClinicalTrials.gov: A Long-term Trial to Compare the Effects of Liraglutide and Sulphonylurea (Glimepiride) Both in Combination With Metformin on Clinical, Endothelial and Image Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. 1-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593137	Studie abgebrochen (A6)
145	Haugaard, S. B. M. D. D. ClinicalTrials.gov: The Effect of Liraglutide on the Treatment of Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes. 18-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595789	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
146	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. 23-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
147	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Efficacy Assessment of Insulin Glargine Versus LiraglutidE After Oral Agents Failure. 5-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117350	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Insulin Insulin glargin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
148	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. 14-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin Degludec+Liraglutid+Metformin oder Insulin Degludec+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
149	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 10-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin Degludec+Liraglutid+Metformin oder Insulin Insulin glargin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. 17-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333151	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Rosiglitazone+Metformin oder Rosiglitazone+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
151	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Effect of Liraglutide or Glimepiride Added to Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. 29-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614120	Studiendauer zu gering (A6)
152	BC Women's Hospital & Health Centre Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Combined Liraglutide and Metformin Therapy in Women With Previous Gestational Diabetes Mellitus (GDM). 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234649	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin+Liraglutid oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
153	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). 30-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Glimepirid+Metformin oder Sitagliptin+Metformin oder Liraglutid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
154	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal Diabète Québec Radiological Society of North America Canadian Heads of Academic Radiology-GE Healthcare Development Award. ClinicalTrials.gov: Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes. 25-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399645	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Insulin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
155	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Effect of Liraglutide as add-on to Metformin Compared to Either Liraglutide or Metformin Alone, or to a Combination of Metformin and a SU Agent in Subjects With Type 2 Diabetes. 24-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511172	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Liraglutid oder Metformin oder Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
156	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Metformin and Liraglutide in Obese Subjects With Type 2 Diabetes Previously Treated With an Oral Hypoglycemic Agent. 3-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511198	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
157	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: Study of RO6807952 in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. 24-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516476	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder RO6807952) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
158	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: To Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of GSK2890457 in Healthy Volunteers and Subjects With Type 2 Diabetes. 14-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725126	Intervention/Vergleichsintervention (GSK2890457 oder GSK2890457+Metformin oder GSK2890457+Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
159	RISE Study Group National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). ClinicalTrials.gov: RISE Adult Medication Study. 5-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779362	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin oder Insulin Insulin glargin+Metformin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
160	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Sulphonylurea Both in Combination With Metformin During Ramadan in Subjects With Type 2 Diabetes. 5-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917656	Studiendauer zu gering (A6)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
161	University of Texas Southwestern Medical Center. ClinicalTrials.gov: The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA1c - The SIMPLE Study. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966978	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin+Insulin Detemir+Insulin Aspart oder Metformin+Insulin Detemir+Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
162	University of Miami. ClinicalTrials.gov: Effect of Liraglutide on Epicardial Fat in Subjects With Type 2 Diabetes. 8-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014740	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
163	University Medical Centre Ljubljana. ClinicalTrials.gov: Polycystic Ovary Syndrome and Liraglutide. 10-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899430	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
164	University Medical Centre Ljubljana. ClinicalTrials.gov: Polycystic Ovary Syndrome and Liraglutide as Add-on Therapy on Metformin. 26-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911468	Intervention/Vergleichsintervention (Metformin+Liraglutid oder Liraglutid oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>		
165	Merck, S. & Dohme, S. WHO ICTRP: A Multicenter, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Randomized Study to. 15-5-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001335-22-SE	Intervention/Vergleichsintervention (Rosiglitazon oder Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
166	2006-001392-37Merck, S. & Dohme, G. WHO ICTRP: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin to Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 28-6-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Studiendauer zu gering (A6)
167	Merck & Co., I. WHO ICTRP: A Phase-III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin (MK-0431) to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Therapy (Alone or In Combination with Metformin). 11-9-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
168	Merck & Co., I. WHO ICTRP: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. 29-1-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
169	Laboratoires, M. S. & Dohme - Chibret. WHO ICTRP: Multicenter, open, pragmatic, randomized trial comparing the efficacy of 3 different lifestyle interventions after addition of sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control on metformin therapy. 3-6-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin ohne aktiven Komparator) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
170	University of Leipzig. WHO ICTRP: Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. 23-10-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
171	Merck & Co., I. WHO ICTRP: A Phase-III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 17-10-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Pioglitazon oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
172	Merck, S. & Dohme, G. WHO ICTRP: A Phase-III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 10-8-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	Intervention/Vergleichsintervention (Pioglitazon oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
173	Merck, S. & Dohme, S. WHO ICTRP: A Phase-IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 20-12-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Intervention/Vergleichsintervention (MK-0893+Sitagliptin oder MK-0893+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
174	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection versus Metformin, Dipeptidyl. 6-11-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Intervention/Vergleichsintervention (Exenatide oder andere Monotherapien (Metformin, DPP4-inhibitor, TZD)) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
175	AZIENDA OSPEDALIERA, P. I. S. A. WHO ICTRP: Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β -cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes. - ND. 2-2-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
176	Novartis Pharma Services. 28-10-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Intervention/Vergleichsintervention (Vildagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
177	AstraZeneca, A. B. 27-10-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Dapagliflozin+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
178	Eli Lilly and Company. 12-11-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Exenatide+Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
179	Merck & Co., I. WHO ICTRP: Ensayo clí-nico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que presentan un control insuficiente de la glucemia con un tratamiento combinado con metformina y pioglitazona. 17-2-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-000000-00-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<u>8-006720-62-ES</u>	
180	Sanofi-Aventis, R. & D'Áveloppement. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin. 14-8-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Intervention/Vergleichsintervention (AVE0010+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
181	Institute of Cancer research and molecular medicine. WHO ICTRP: Treatment of LADA. 8-5-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Repaglinide oder Insulin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
182	Novartis Pharma Services. WHO ICTRP: A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5, 10, 15 and 20 mg) or sitagliptin 100 mg on a background therapy of metformin in obese patients with type 2 diabetes. 4-9-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Intervention/Vergleichsintervention (LCQ908+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
183	Phenomix Corporation. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Center Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutoglipatin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. 2-5-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Intervention/Vergleichsintervention (Dutoglipatin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
184	AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase-III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. 14-7-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Dapagliflozin+Sitagliptin+Metformin oder Dapagliflozin+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
185	Janssen-Cilag International, N. V. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with Sitagliptin and Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. - The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial. 16-3-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Intervention/Vergleichsintervention (Canagliflozin+Metformin oder Sitagliptin+Metformin oder Placebo+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
186	Forest Research Institute, I. WHO ICTRP: A Phase-III, Multicenter, Double-blind, Active-Controlled, 52-Week Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutoglipatin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. 4-6-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Intervention/Vergleichsintervention (Dutoglipatin+Metformin+Glimepirid oder Dutoglipatin+Glimepirid oder Dutoglipatin+Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	Janssen-Cilag International, N. V. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial. 15-3-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Intervention/Vergleichsintervention (Canagliflozin+Metformin+Pioglitazon oder Placebo+ Metformin+Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
188	Merck & Co., I. WHO ICTRP: A Phase-III, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfonylurea in Combination With Metformin. 13-4-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+SU+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
189	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Phase-III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Non-inferiority trial comparing two treatment regimens (sitagliptin vs. liraglutide). 30-12-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
190	GlaxoSmithKline, R. & Ltd, D. WHO ICTRP: A study of an experimental new drug to treat diabetes. 19-5-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Intervention/Vergleichsintervention (GSK256073 oder Placebo oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
191	Novartis, P. G. WHO ICTRP: Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. 4-8-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Vildagliptin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
192	Pfizer Inc. WHO ICTRP: A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR. 13-7-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Intervention/Vergleichsintervention (PF-04991532+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
193	Pfizer Inc. WHO ICTRP: A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. 7-11-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	Intervention/Vergleichsintervention (PF-04991532+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
194	Fundació, C. p. WHO ICTRP: Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. A randomized, open-label, parallel-group and active controlled trial. 19-7-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
195	Merck, S., Dohme Corp., & Co.Inc. WHO ICTRP: A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 21-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	Merck, S., Dohme Corp., & Co.Inc. WHO ICTRP: A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. 10-11-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LT	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)
197	Merck, S., Dohme Corp., & Co., I. WHO ICTRP: Sitagliptin with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control on metformin monotherapy. 11-2-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Atorvastatin oder Glimepirid+Atorvastatin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
198	Pfizer Inc. WHO ICTRP: Phase 2 clinical trial to investigate the safety and how both PF-04937319 and sitagliptin work to control blood sugar, inadequately controlled on metformin, in people who have been diagnosed with Type 2 Diabetes within the past 5 years. 17-11-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004002-25-HU	Intervention/Vergleichsintervention (PF-04991532+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
199	Merck, S., Dohme Corp., & Co., I. WHO ICTRP: Study to test the safety, tolerability, and effectiveness of sitagliptin when compared to placebo in reducing the amount of insulin (with or without metformin) needed per day, to control blood sugar, over a 24-week period. 18-10-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Insulin oder Placebo+Insulin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
200	WHO ICTRP: Metformin and sitagliptin in patients with impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke - a multicenter, randomized, open-label phase II trial. 13-2-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005980-26-NL	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
201	AZIENDA UNIV. WHO ICTRP: valuation of the effect of a new drug for diabetes on atherosclerosis in patients with primary failure metformin. 3-5-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
202	Merck, S., Dohme Corp., & Co., I. WHO ICTRP: sitagliptin +simvastatin coadministration safety study. 28-9-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin/Simvastatin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
203	Novo, N. A. WHO ICTRP: Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes. 8-9-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin+/-TZD oder Semaglutide+Metformin+/-TZD) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
204	Novo, N. A. WHO ICTRP: Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. 8-1-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004931-22-ES	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	Merck, S., Dohme Corp., & Co., I. WHO ICTRP: A clinical trial to test if the combination of ertugliflozin with Sitagliptin is safe and effective when compared to ertugliflozin alone and Sitagliptin alone in patients with Type 2 Diabetes whose sugar levels are not well controlled by their current treatment with Metformin. 5-2-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003698-82-GB	Intervention/Vergleichsintervention (Ertugliflozin+Sitagliptin+Metformin oder Ertugliflozin+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
206	LG, L. S. WHO ICTRP: A multi-national clinical trial to evaluate the efficacy and safety of LC15-0444 ;as compared to sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type II diabetes inadequately controlled with metformin alone. 29-6-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Intervention/Vergleichsintervention (LC15-0444+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
207	Yokohama City University School of Medicine. WHO ICTRP: Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. 13-12-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000004716	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
208	Saitama social, i. h. WHO ICTRP: Compare the add-on effects in glycemic control and durability of sitagliptin and alfa-glucosidase inhibitor uncontrolled with metformin monotherapy. 11-1-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000006630	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder alpha-Glukosidaseinhibitor) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
209	Yokohama City University School of Medicine. WHO ICTRP: Comparative study of sitagliptin, vildagliptin and alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and/or sulfonylurea: a randomized, open labeled trial. 16-1-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000007078	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Vildagliptin oder Alogliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
210	Division of Diabetes and Metabolism, I. H. N. U. S. o. M. WHO ICTRP: Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. 13-6-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000008155	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
211	Osaka City University Graduate School of Medicine. WHO ICTRP: Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic. 4-1-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000005253	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
212	Misaki, n. c. WHO ICTRP: Effects of combination therapy with sitagliptin and metformin on glycemic control-related factor, beta-cell function, lipid profile, and kidney function in patients with type 2 diabetes. 26-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000013509	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin und Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
213	Hospital Royal, A. H. WHO ICTRP: Effects of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor, on blood glucose and plasma incretin and insulin responses to small intestinal glucose infusion, in healthy lean and obese subjects, and alone or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. 29-8-2008. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	rd Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University. WHO ICTRP: Efficacy of liraglutide QD vs. sitagliptin QD vs. insulin glargine on liver fat when combined with metformin in T2DM subjects with NAFLD. 4-4-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Liraglutid+Metformin oder Insulin glargin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
215	STRICT study Group. WHO ICTRP: Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). 18-4-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin oder Glinide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
216	INSIGHT-KOBE, I. WHO ICTRP: Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. 5-6-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
217	University of Ryukyus (Japan). WHO ICTRP: Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). 16-12-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33414972	Intervention/Vergleichsintervention (Pioglitazon oder Metformin oder Sitagliptin oder nicht-antidiabetisches Medikament) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
218	Erasmus Medical Center. WHO ICTRP: Metformin and sitagliptin in patients with impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke: A multicenter, randomized, open-label phase II trial. 15-12-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3196	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin und Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
219	MSD, K. K. WHO ICTRP: MK-0431A/ONO-5435A Phase-III Clinical Trial -Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 7-8-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin und Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
220	Fukuoka Tokushukai Medical Center. WHO ICTRP: Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. 7-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Intervention/Vergleichsintervention (Pioglitazon+Sitagliptin oder Glimepirid+Sitagliptin oder Metformin+Sitagliptin oder Voglibose+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
221	Saitama Medical University. WHO ICTRP: Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). 7-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
222	Aragon Institute of Health Sciences [Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud]. WHO ICTRP: Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con IMC entre 30 y 35]. 20-2-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59207763	Intervention/Vergleichsintervention (Magenbypass oder Standardbehandlung) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
223	STGP-OSAKA study group. WHO ICTRP: Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka. 5-11-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder alpha-Glukosidaseinhibitor) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
224	Hokuriku Incretin-based Therapy Study Group. WHO ICTRP: Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. 5-10-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000003584	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Sulfonylharnstoff+Metformin oder Sulfonylharnstoff+Pioglitazon) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
225	Department of endocrinology of the Affiliated Hospital of Jiangsu University. WHO ICTRP: The clinical study on short term continuous subcutaneous insulin infusion combination of sitagliptin and metformin as therapy on newly diagnosed type2 diabetes. 23-11-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Intervention/Vergleichsintervention (CSII oder CSII+Sitagliptin oder CSII+Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
226	Division of Cardiovascular Medicine, K. U. G. S. o. M. WHO ICTRP: The impact of DPP-4 inhibitor on daily glucose profile and coronary plaque character in diabetic patients with coronary artery disease. 7-4-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000008344	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
227	Department of Medicine and Bioregulatory, G. S. o. M. S. K. U. WHO ICTRP: The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. 31-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000008815	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Metformin oder Glimepirid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
228	University University of Auckland. WHO ICTRP: The metabolic effect of antipsychotic medication. 26-10-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000911099	Intervention/Vergleichsintervention (Olanzapin oder Olanzapin+Metformin oder Olanzapin+Exenatide oder Olanzapin+Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
229	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). 18-8-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	Phase-I Studie (A5)
230	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-048). 18-8-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Phase-I Studie (A5)
231	Profil Institut fÄ¼r Stoffwechselforschung GmbH. WHO ICTRP: Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. 9-3-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Phase-I Studie (A5)
232	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). 9-10-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Phase-I Studie (A5)
233	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). 2-8-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	kein RCT (A5)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
234	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). 19-3-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Phase-I Studie (A5)
235	AstraZeneca. WHO ICTRP: Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 29-3-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Phase-I Studie (A5)
236	Norwegian University of Science and Technology. WHO ICTRP: Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. 6-8-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)
237	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. 4-7-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	kein RCT (A5)
238	Ajou University School of Medicine. WHO ICTRP: Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. 21-4-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	kein RCT (A5)
239	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET [®]) (MK-0431A-235). 18-5-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	kein RCT (A5)
240	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics and the Ability for Pediatric Participants With Type 2 Diabetes to Swallow MK-0431A XR Tablets (MK-0431A-296). 16-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)
241	Services Hospital, L. WHO ICTRP: Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Studiendauer zu gering. (A6)
242	Pfizer. WHO ICTRP: Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. 28-8-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Phase-I Studie (A5)
243	Allan Vaag, S. D. C. WHO ICTRP: Safety and efficacy of liraglutide as add-on to insulin and metformin therapy in type 2 diabetes patients - Lira-Pro pilot. 7-5-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019956-32-DK	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid als Add-On zu Insulin und Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
244	Merck, S. & Dohme Corp. WHO ICTRP: A Phase-III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Non-inferiority trial comparing two treatment regimens (sitagliptin vs. liraglutide). 30-12-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
245	CAIBER. WHO ICTRP: INVESTIGACION DE LA OBESIDAD EN LAS INCRETINAS: EVALUACIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS DE DIABETES. 14-1-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024024-14-ES	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin oder Insulin detemir) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
246	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications - GWDE. 28-9-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012011-17-DE	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Exenatide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
247	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIV. WHO ICTRP: Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. 20-6-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003335-63-IT	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin oder Insulin detemir oder Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
248	Novo, N. A. WHO ICTRP: The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. 30-7-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000209-63-SK	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin Degludec/Liraglutid+OAD oder Liraglutid/Exenatide+OAD) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
249	Hull and East Yorkshire NHS Trust. WHO ICTRP: Are early and late cardiovascular risk markers in women with Polycystic Ovary Syndrome increased with concomitant Nonalcoholic Steatohepatitis and can this be modified with Liraglutide? 17-3-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015927-94-GB	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
250	Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust (UK). WHO ICTRP: Do women with polycystic ovary syndrome have increased cardiovascular risk compared to normal controls and could this risk be reduced by liraglutide? 22-5-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN48560305	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)
251	Keio University, S. o. M. D. o. I. M. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Liraglutide versus high-dose metformin as an initial treatment of type 2 diabetes; open label, randomized controlled trial. 10-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMI N000004243	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
252	Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School. WHO ICTRP: Comparison of efficacy of liraglutide, metformin and gliclazide MR on hepatic lipid content in patients with type 2 diabetes (T2DM) and non-alcoholic fatty liver (NAFLD). 18-5-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-T RC-14004660	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Metformin oder Gliclazid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
253	rd Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University. WHO ICTRP: Efficacy of liraglutide QD vs. sitagliptin QD vs. insulin glargine on liver fat when combined with metformin in T2DM subjects with NAFLD. 4-4-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Sitagliptin oder Insulin glargin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
254	Gentofte University Hospital. ClinicalTrialsRegister.eu: Long term effects of DPP-IV inhibitor treatment on the secretion and action of the incretin hormones in patients with type 2 diabetes. 23-11-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2006-002950-32	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
255	Pfizer Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A 1-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CP-945,598 IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT, ORAL AGENT-TREATED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABET.. 12-4-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2006-005192-18	Intervention/Vergleichsintervention (CP945,598+Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
256	Janssen-Cilag International NV, T. 3. 2. B. B. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, double blind, Placebo controlled, double dummy, parallel group, multicentre, dose ranging study in subjects with T2DM to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of orally admi.. 11-4-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2007-006693-28	Intervention/Vergleichsintervention (JNJ-28431754 oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
257	Central Manchester& Manchester Children's University Hospitals NHS Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. 8-8-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2008-002607-12	Studiendauer zu gering. (A6)
258	MERCK & CO., I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Co-Administration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 30-10-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2008-003640-11	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin+Pioglitazon oder Pioglitazon oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
259	Merck Sharp & Dohme Corp., a. S. o. M. & Co. ClinicalTrialsRegister.eu: TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. 27-5-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2008-006719-20	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
260	Phenomix Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena.. 11-11-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2009-012213-22	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Dutogliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
261	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. 16-9-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-012776-27	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
262	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects Wit.. 18-2-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-015883-32	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Canagliflozin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
263	AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.. 17-3-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-017061-28	Intervention/Vergleichsintervention (Dapagliflozin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
264	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELLA SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on reduction of oxidative stress and inflammation by blunting interprandial acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabete.. 21-4-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-019346-11	Intervention/Vergleichsintervention (Vildagliptin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
265	GlaxoSmithKline LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.. 10-9-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-019777-15	Intervention/Vergleichsintervention (Albiglutide oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
266	Janssen Research & Development. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab.. 15-9-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-020053-14	Intervention/Vergleichsintervention (Canagliflozin+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
267	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: Two Approaches to Escalate Lispro Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Adequate Glycemic Control on Basal Insulin Therapy and Oral Agents Alone. 7-2-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-021516-42	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin Lispro+Glarglin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
268	POXEL S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli.. 30-5-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-023915-33	Intervention/Vergleichsintervention (Imeglimin oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
269	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 8-9-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-000828-15	Intervention/Vergleichsintervention (Y2963016 oder Lantus) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
270	Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Placebo and Sitagliptin 100 mg When.. 30-10-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-001752-10	Intervention/Vergleichsintervention (TAK-875+Metformin oder Placebo+Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
271	Novartis Pharma GmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-.. 13-6-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-006118-15	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Vildagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
272	Intarcia Therapeutics, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients wit.. 27-2-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-002117-19	Intervention/Vergleichsintervention (ITCA 650+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
273	VU University Medical Center. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the effect of 12-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) liraglutide or d.. 12-12-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-003256-36	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Liraglutid oder Exenatide oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
274	Lund University. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes. 29-4-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-005660-98	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
275	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group dose-finding study to evaluate the change in HbA1c after 12 weeks monotherapy with seven doses of LIK066 compared with placebo.. 30-10-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-005793-63	Intervention/Vergleichsintervention (Sitagliptin oder Placebo oder LIK066) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
276	Takeda Development Centre (Europe) Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Oral TAK-875 50 mg Compared With Sitagliptin 100 mg When Used in Comb.. 31-7-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-000542-19	Intervention/Vergleichsintervention (TAK-875+Metformin oder Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
277	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy, randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose lowering effects of dextromethorphan alone or in combi.. 21-10-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-003356-21	Intervention/Vergleichsintervention (Dextromethorphan oder Placebo oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
278	Merck Sharp & Dohme Corp., a. s. o. M. & Co. I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase-III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of .. 18-6-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-003697-26	Intervention/Vergleichsintervention (Ertugliflozin+Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
279	Janssen-Cilag International N.V. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, 2-arm, Parallel-group, 26-week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects wi.. 23-6-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-004819-40	Intervention/Vergleichsintervention (Canagliflozin+Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
280	Dr.med.Tina VilsbÄ, ll. ClinicalTrialsRegister.eu: Does the GLP-1 receptor agonist (Victoza®) improve the metabolic response to physical training in patients with type 2 diabetes? 30-8-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-002739-24	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
281	Steno Diabetes Center. ClinicalTrialsRegister.eu: Time course of the blood pressure lowering effect of liraglutide therapy in type 2 diabetes. 15-6-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-005344-95	Intervention/Vergleichsintervention (Placebo oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
282	Hywel DdA Health Borad. ClinicalTrialsRegister.eu: A comparative study of the effects of Liraglutide and Acarbose on glycaemic control, weight and Health-Related Quality-of-life(HRQOL) in Overweight type 2 Diabetic patients on Oral Hypoglycemic Age.. 6-9-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-020193-42	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Acarbose) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
283	Research Programs' Unit, D. & O. U. o. H. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of Liraglutide treatment on postprandial chylomicron and VLDL kinetics, liver fat and de novo lipogenesis. A single-center randomized controlled study. 8-4-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-005075-40	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)
284	FONDAZIONE CENTRO S.RAFFAELE DEL MONTE TABOR. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of Liraglutide on left ventricular (LV) morphology, function and energy metabolism in patients with type 2 diabetes and heart failure : an in vivo cardiac Magnetic Resonance Imaging and 31P.. 8-6-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-001408-37	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
285	University Medical Center Groningen. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of Combined Treatment of Surgery and Liraglutide on Glycemic Variability and Control in type 2 Diabetes Mellitus: The Ctrl-DM2 Study. 9-9-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2014-000397-19	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid und operativer Eingriff) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
286	VU University Medical Center. ClinicalTrialsRegister.eu: Central effects of endogenous GLP-1 and the GLP-1 analog liraglutide on brain satiety and reward circuits and feeding behavior in diabetes. 13-10-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2011-000753-24	kein RCT (A5)
287	VU University Medical Center. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the effect of 12-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) liraglutide or d.. 12-12-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-003256-36	Intervention/Vergleichsintervention (Placebo oder Liraglutid oder Sitagliptin oder Exenatide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
288	GlaxoSmithKline LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida en comparación con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tip.. 27-7-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2010-019690-15	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Albiglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
289	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA.. 14-5-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2009-016761-29	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
290	Hanmi Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase-II, 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, international trial to assess the effect on glycaemic control of five doses of HM11260C versus placebo or open-label lir.. 26-2-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-003625-29	Intervention/Vergleichsintervention (Placebo oder Liraglutid oder LAPS-Exendin-4) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
291	Leiden University Medical Center. ClinicalTrialsRegister.eu: Magnetic Resonance Assessment of Victoza Efficacy in the Regression of Cardiovascular Dysfunction In Type 2 Diabetes Mellitus. 19-4-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-001623-12	Intervention/Vergleichsintervention (Placebo oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
292	Västra Götalandsregionen (VGR). ClinicalTrialsRegister.eu: Addition of liraglutide to overweight patients with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections (MDI) with inadequate glycaemic control. 13-11-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-001941-42	Intervention/Vergleichsintervention (Placebo oder Liraglutid+Insulin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
293	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to existing diabetes medication in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. 20-4-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2012-001941-42	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<u>dact_number:2011-002968-24</u>	
294	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes A 56 week randomised, double-blind, placebocontrolled, three armed parallel group, multi-centre, multina.. 15-12-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dact_number:2008-002199-88	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid oder Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
295	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec.. 22-3-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dact_number:2010-021560-15	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
296	Ana M.WÃ¶gner. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of liraglutide on physical performance: a randomised, double-blind, controlled study in patiens with type 2 diabetes. 25-2-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dact_number:2012-005197-63	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
297	Aarhus University Hospital. ClinicalTrialsRegister.eu: Liraglutide Kidney: A randomised, double-blinded, cross-over study investigating the short-term impact of liraglutide on kidney function in diabetic patients. 24-10-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dact_number:2012-003577-26	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
298	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control. 29-6-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dact_number:2011-001538-41	Intervention/Vergleichsintervention (Magenband+Liraglutid oder Magenband+Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
299	University of Warwick. ClinicalTrialsRegister.eu: Liraglutide in PCOS (LIPOS) Study: Evaluation of the Efficacy of Liraglutide on Menstrual Cyclicity in Women with PCOS - a prospective randomised double-blind placebo-controlled study. 30-11-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dact_number:2012-002073-60	Studienpopulation entspricht nicht Zielpopulation (A1)
<i>PharmNet.Bund</i>		
300	Diabeteszentrum Bad Lauterberg . PharmNetBund: "Feed-Back"-Suppression der Nahrungs-induzierten GLP-1-Sekretion durch Erhöhung des intakten GLP-1 unter DPP-4-Inhibition: Ein Vergleich von Vildagliptin und Sitagliptin . 15-4-2011.	Intervention/Vergleichsintervention (Vildagliptin oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
*Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien s. Tabelle 4-2.		

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 4-127 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 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBCF

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (52 Wo.): Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wertes (glykosyliertes Hämoglobin) nach 52 Wo. bei einer Behandlung mit einmal wöchentlich hochdosiertem subkutan injiziertem Dulaglutid (Dula) (genaue Dosis wird zum Entscheidungspunkt evaluiert) (Interventionsarm) oder mit Sitagliptin (Sita) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM), die Metformin (Met) einnahmen. Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) nach 26, 52 Wo. bei einer Behandlung mit Dula (Dosis nach Entscheidung) und Sita. Es sollte gezeigt werden: • Überlegenheit von hoch dosiertem Dula gegenüber Placebo nach 26 Wo. • Überlegenheit von hoch dosiertem Dula gegenüber Sita nach 52 Wo. • Überlegenheit von niedrig dosiertem Dula gegenüber Placebo nach 26 Wo. • Nicht-Unterlegenheit von niedrig dosiertem Dula gegenüber Sita nach 52 Wo. • Überlegenheit von niedrig dosiertem Dula gegenüber Sita nach 52 Wo. Weitere Sekundäre Ziele (26, 52, 104 Wo.): Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Dula (selektierte Dosierungen) und Sita nach 52 und 104 Wo. • FPG • Nüchterninsulin • Körpergewicht und Hüftumfang • Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und ≤ 6,5 % • Hypoglykämien • HOMA2 • Labor Tests, Lipid Parameter (52 Wo.), UE, Viatlzeichen, EKG-Parameter • EQ-5D • IW-QoL-Lite • Nutzung weiterer Einrichtungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hospitalisierung, spezifische Notfallräume) Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dula (aller Dosierungen) und Placebo nach 26 Wochen. • HbA_{1c} • FPG • Körpergewicht • Hypoglykämien • Labor Tests, UE, Viatlzeichen, EKG-Parameter Vergleich der Wirkdauer von Dula (selektierte Dosierungen) und Sita, gemessen durch • Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert. • Veränderung des Körpergewichtes im Vergleich zum Ausgangswert Charakterisierung der Pharmakokinetik von Dula und der Beziehung der Dula-Einnahme zu dessen Sicherheit und Effektivität. Feststellung der Bildung von Anti-Dula-Antikörpern.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis: <i>Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie):</i> 1:1:3 (Placebo/Sita : Sita : Dula) mit 9 parallelen Behandlungsarmen (7 Dosisfindungsarme) <i>Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie):</i> 2:2:2:1 (Dula 0,75 mg : Dula 1,5 mg : Sita : Placebo/Sita) Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: doppel-blind Studienhorizont: 104 Wo. Design: parallel Studienorganisation: multizentrisch Phase: II/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, <i>cross-over</i>), Fallzahl, Studienhorizont, <i>Outcomes</i>, Einschlusskriterien). Protokolländerungen in Amendment (a) (21.11.2008): • Verdeutlichung der zeitlichen Anforderungen für die Met-Titration und des <i>Wash-out</i> anderer OAMs. • Aktualisierung der Ausschluss-/Abbruchkriterien (z.B. Patienten mit akuter Pankreatitis) • Ergänzung von spezifischen Diagnosekriterien und Routineüberprüfung von, Amylase- und Lipase-Werten um die möglichen Effekte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		auf das exokrine Pankreas zu überprüfen. • Erweiterte Informationen zur Adjudizierung von Todesfällen und nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignissen um eine Adjudizierung spezifischer pankreatischer Ereignisse zu ermöglichen. • Aktualisierung der statistischen Methoden: HbA_{1c}-Werte von V3 können als Baseline-HbA_{1c}-Werte verwendet werden, falls V4 Werte fehlen, eine zusätzliche Probenentnahme zur Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes zu V3 wurde zum <i>Study Shedule</i> hinzugefügt Protokolländerungen in Amendment (b) (09.02.2009): • Erweiterung der Abbruchkriterien: Patienten mit einem Calcitoninwert > 100 pg/mL dürfen nicht behandelt werden und benötigen vor der ersten Einnahme von Dula weitere Plasmacalcitoninmessungen, die alle 12 Wo. während der Behandlungsphase wiederholt werden sollen. Protokolländerungen gemäß Addenda (04.02.2009): • Auf Aufforderung des BfArM wurden SMBG-Messungen und Abbruchkriterien für inadäquate glykämische Kontrolle hinzugefügt. • Zusatz eines Ausschlusskriteriums zur Genüfung der lokalen Richtlinien und Gesetze in Frankreich Protokolländerungen gemäß Addenda (07.08.2009): 1. Zusatz eines Abbruchkriteriums (nach V10: Abbruch, wenn HbA_{1c} > 8 %) für Frankreich. Weitere Protokolländerungen: • Ergänzung von Messungen der neutralisierenden anti-ns GLP-1 Aktivität bei Patienten mit therapiebezogenen Anti-Dula-Antikörpern, die Crossreaktivität zeigten (nach Anweisungen der FDA) • Nutzung des 104 Wo. <i>Data Base Lock</i> für die 52 Wo. Analyse • Die inferentielle Analyse der PRO wurde nicht durchgeführt • Eine Sensitivitätsanalyse der Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde nicht durchgeführt, da beide Dula Dosierungen Sita signifikant überlegen waren (nach 52 Wo und 104 Wo, für das primäre Analysemodell nach ANCOVA und das sekundäre Model nach MMRM, unter Berücksichtigung der Multiplizität mit einer <i>tree-gate-keeping</i> Strategie)
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und sportlichen Aktivitäten, die Met als Mono- oder Kombinationstherapie bekamen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		die ein anderes OAM als Monotherapie einnahmen und einen HbA _{1c} –Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu V1 hatten.										
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. T2DM-Patienten (nach <i>World Health Organization</i> (WHO) Diagnosekriterium), die mindestens seit 6 Monaten T2DM hatten 2. Patienten, die mittels Ernährung und sportlichen Aktivitäten behandelt wurden, die Met als Mono- oder Kombinationstherapie bekamen oder die ein anderes OAM als Monotherapie einnahmen. Patienten, die Met mindestens 6 Wo. vor V4 in einer minimalen Dosierung von 1.500 mg/Tag vertrugen. Patienten, die zum <i>Screening</i> folgende HbA_{1c}-Werte je nach aktueller Therapie aufwiesen: <table><tr><th><u>Behandlung</u> <u>bei V1</u></th><th><u>HbA_{1c}-Wert</u> <u>bei V1</u></th></tr><tr><td>Ernährung und sportliche Aktivitäten</td><td>> 8,0 % - ≤ 9,5 %</td></tr><tr><td>Monotherapie: Met ≥ 1.500 mg/Tag für mindestens 6 Wo.</td><td>≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %</td></tr><tr><td>Kombinations-therapie: Met ≥ 1.500 mg/Tag + anderes OAM</td><td>≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %</td></tr><tr><td>Kombinations-therapie: Met < 1.500 mg + anderes OAM</td><td>≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %</td></tr></table> 3. Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 7 % - ≤ 9,5 % zu V1 4. männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre ≤ 75 Jahre 5. 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 c. durften sich nicht in der Stillphase befinden	<u>Behandlung</u> <u>bei V1</u>	<u>HbA_{1c}-Wert</u> <u>bei V1</u>	Ernährung und sportliche Aktivitäten	> 8,0 % - ≤ 9,5 %	Monotherapie: Met ≥ 1.500 mg/Tag für mindestens 6 Wo.	≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %	Kombinations-therapie: Met ≥ 1.500 mg/Tag + anderes OAM	≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %	Kombinations-therapie: Met < 1.500 mg + anderes OAM	≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %
<u>Behandlung</u> <u>bei V1</u>	<u>HbA_{1c}-Wert</u> <u>bei V1</u>											
Ernährung und sportliche Aktivitäten	> 8,0 % - ≤ 9,5 %											
Monotherapie: Met ≥ 1.500 mg/Tag für mindestens 6 Wo.	≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %											
Kombinations-therapie: Met ≥ 1.500 mg/Tag + anderes OAM	≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %											
Kombinations-therapie: Met < 1.500 mg + anderes OAM	≥ 7,0 % - ≤ 9,5 %											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6. BMI ≥ 23 und ≤ 45 kg/m². 7. Stabiles Gewicht, nach Meinung des Untersuchenden, für mindestens drei Monate vor dem <i>Screening</i> 8. Patienten, die motiviert, fähig und gewillt waren: - SMBG Profile anzulegen 1-mal wöchentlich subkutan zu injizieren (Sehbeeinträchtigte oder körperlich beeinträchtigte Patienten benötigen geschulten, persönlichen Assistenten) - ein Studientagebuch zu führen. 9. Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung (IC) im Einklang mit den lokalen gesetzlichen und ethischen Bestimmungen zur Studie abgaben. Ausschlusskriterien: - T1DM-Patienten. - Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor der Selektionsphase eine Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten (z. B. Exenatid oder Liraglutid) bekamen oder mit Insulin behandelt wurden. - Patienten, die eine klinisch signifikante Gastroparese (schwere diabetische Gastroparese oder Verstopfung des Magenausgangs) oder eine Magenbypassoperation hatten oder dauerhaft Medikamente, die die gastrointestinale Motilität beeinflussen, einnahmen. - Patienten, die mit Medikamenten zur Gewichtsreduktion (verschrieben oder ohne Verschreibungspflicht) behandelt wurden. - Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor dem <i>Screening</i> oder innerhalb von V1 und V4 eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen: - Angina Pectoris, die Krankenhauseinlieferung erforderte - akuter Myokardinfarkt - Koronararterien-Bypass - perkutane Koronarangioplastie (ausgenommen diagnostische Angiogramme) - Herzversagen - arterielle oder ventrikuläre Arrhythmien - Schrittmacher oder Defibrillator Implantation - transiente ischämische Attacken - Schlaganfall - Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck (mittlerer systolischer Blutdruck, sitzend ≥ 160 mmHg oder mittlerer diastolischer Blutdruck, sitzend ≥ 95 mmHg zu V1 oder 4, oder eine Veränderung der Behandlung des Bluthochdrucks zwischen V1 und V4), renaler Arteriostenose, oder Evidenz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für labilen Blutdruck, einschliesslich orthostatischer Hypotonie. 7. Patienten mit EKG-Werten ausserhalb der Norm (QTc Intervall > 450 ms bei Männern oder > 470 ms bei Frauen), aberrante, blockierte oder gestörte Erregungsleitung (PR Intervall > 220 ms) und klinisch signifikante Anzeichen einer Herzerkrankung. 8. Patienten mit klinisch signifikanten Anzeichen einer Lebererkrankung, akuter oder chronischer Hepatitis, vergangener chronischer, akuter idiopathischer oder Alanin-Transaminaselevel (ALT) $\geq$ 3-mal über dem oberen Limit der Referenz zu V1. 9. Patienten mit Serumkreatininwerten $\geq$ 1,5 mg/dL, oder einer Kreatinin-clearance < 60 mL/min zu V1, was eine Kontraindikation zur Met-Behandlung darstellen würde. 10. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor dem <i>Screening</i> $\geq$ 2 ketoazidotische Episoden hatten oder auf Grund eines hyperosmolaren Status oder Koma ins Krankenhaus eingewiesen wurden. 11. Patienten, die aktive signifikante unkontrollierte endokrinologische oder autoimmunologische Auffälligkeiten zu V1 aufwiesen. 12. Patienten mit Organtransplantation, ausgenommen Netzhauttransplantation. 13. Patienten, die innerhalb von 4 Wo. vor dem <i>Screening</i> eine langfristige (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) erhielten. 14. Patienten, die aktive oder vergangene Krebserkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre vor V1, ausgenommen Hautkrebs, in situ Cervixkarzinome und Prostatakrebs, hatten. 15. Patienten, die aktive oder vergangene Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder psychiatrische Erkrankung aufwiesen. 16. Patienten mit jeglicher Kontraindikation zur geplanten Behandlung. 17. Patienten, die ZNS-stimulierende Behandlung (z. B. Ritalin) erhielten. 18. Patienten, die selbst oder deren direkten Familienmitglieder in irgendeiner Verbindung mit dem Untersuchungspersonal standen. 19. Patienten, die für Eli Lilly arbeiteten. 20. Patienten, die in einer klinischen Studie eingeschrieben waren oder innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn eine klinische Studie beendet haben, die nicht mit dieser kompatibel war. 21. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn an einer interventionellen medizinischen, chirurgischen, oder pharmazeutischen Studie teilgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		haben. 22. Patienten, die zuvor diese Studie beendet oder davon ausgeschlossen wurden, nachdem sie das ICD unterzeichneten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 111 Studienzentren in 12 Ländern (Deutschland, Frankreich, Kanada, Indien, Mexico, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Gruppen • <i>Screening:</i> V1, Patientenselektion nach den unter Item^{4a} genannten Kriterien. • <i>Lead-in Phase</i>, 11 Wo., von V2 – V4, Anpassung der Metformin-Dosierungen auf ≥ 1.500 mg/Tag (bis zur maximal verträglichen Dosis aber nicht über der maximal national erlaubten Dosis) wenigstens 6 Wo. vor Randomisierung, bzw. Absetzen anderer OAMs, Randomisierung. Injektionstraining zu V3. Patienten injizierten 0,75 mL Placebo 1-mal wöchentlich, beginnend eine Woche nach V3 (<i>single-blinded</i>). Gewährleistung eines optimierten Therapie-regimes durch schulende Maßnahmen, während der gesamten Studiendauer. Placebo/Sita: • Behandlungsphase, 104 Wo., V5 – V15, alle Patienten waren begleitend auf die minimal benötigte Met-Dosierung (≥ 1.500 mg/d) eingestellt. • <u>Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) (26 Wo.):</u> subkutan injiziertes Placebo, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, für 26 Wo. • <u>Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie) (104 Wo.):</u> subkutan injiziertes Placebo, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette a 100 mg Sita, 1-mal täglich, 104 Wo. • <i>Follow-Up-Phase</i>, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, <i>last visit</i>, LV30) Sita: • Behandlungsphase, 104 Wo., V5 – V15, alle Patienten waren begleitend auf die minimal benötigte Met-Dosierung (≥ 1.500 mg/d) eingestellt. • <u>Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) (26 Wo.):</u> subkutan injiziertes Placebo, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Sita, 1-mal täglich, für 26 Wo. • <u>Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie) (104 Wo.):</u> subkutan injiziertes Placebo, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette a 100 mg Sita, 1-mal täglich, 104 Wo. • <i>Follow-Up-Phase</i>, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, <i>last visit</i>, LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		studienfremde GLP-1 Rezeptoragonisten Dula: - Behandlungsphase, 104 Wo., V5 – V15, alle Patienten waren begleitend auf die minimal benötigte Met-Dosierung (≥ 1.500 mg/d) eingestellt. <u>Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) (26 Wo.):</u> 0,25 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, 0,5 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich 0,75 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, 1,00 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, 1,5 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, 2,00 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, 3,00 mg subkutan injiziertes Dula, 1-mal wöchentlich + 1 Tablette Placebo, 1-mal täglich, zunächst bis zum Entscheidungspunkt <u>Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie) (104 Wo.):</u> Fortsetzung von 2 Dula-Dosierungen (0,75 mg und 1,5 mg), 104 Wo., Studienende für Patienten aus den übrigen Behandlungsarmen <i>Follow-Up-Phase</i>, (LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss studienfremde GLP-1 Rezeptoragonisten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel (52 Wo.): Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wertes (glykosyliertes Hämoglobin) nach 52 Wo. bei einer Behandlung mit einmal wöchentlich hochdosiertem subkutan injiziertem Dulaglutid (Dula) (genaue Dosis wird zum Entscheidungspunkt evaluiert) (Interventionsarm) oder mit Sitagliptin (Sita) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM), die Metformin (Met) einnehmen. Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) nach 26, 52 Wo. bei einer Behandlung mit Dula (Dosis nach Entscheidung) und Sita. Es soll gezeigt werden: - Überlegenheit von hoch dosiertem Dula gegenüber Placebo nach 26 Wo. - Überlegenheit von hoch dosiertem Dula gegenüber Sita nach 52 Wo. - Überlegenheit von niedrig dosiertem Dula gegenüber Placebo nach 26 Wo. - Nicht-Unterlegenheit von niedrig dosiertem Dula gegenüber Sita nach 52 Wo.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Überlegenheit von niedrig dosiertem Dula gegenüber Sita nach 52 Wo. Weitere Sekundäre Ziele (26, 52, 104 Wo.): Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Dula (selektierte Dosierungen) und Sita nach 52 und 104 Wo. - Veränderung des FPG zum Ausgangswert - Veränderung des Nüchterninsulin zum Ausgangswert - Veränderung des Körpergewichtes und Hüftumfangs zum Ausgangswert - Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ und $\leq 6,5\%$ - Inzidenz hypoglykämischer Episoden - B-Zellfunktion und Insulinsensitivität (HOMA2) - Labor Tests, Lipid Parameter (52 Wo.), UE, Viatlzeichen, EKG-Parameter - Einfluss des Gewichtsverlustes auf physische Funktion, Selbstwahrnehmung und allgemeine Lebensqualität (IW-QoL-Lite) - Gesundheitsstatus durch EQ-5D - Nutzung weiterer Einrichtungen (Hospitalisierung, spezifische Notfallräume) Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dula (aller Dosierungen) und Placebo nach 26 Wochen. - Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert - Veränderung des FPG zum Ausgangswert - Veränderung des Körpergewichtes zum Ausgangswert - Inzidenz hypoglykämischer Episoden - Labor Tests, UE, Viatlzeichen, EKG-Parameter Vergleich der Wirkdauer von Dula (selektierte Dosierungen) und Sita, gemessen durch - Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert. - Veränderung des Körpergewichtes im Vergleich zum Ausgangswert Charakterisierung der Pharmakokinetik von Dula und der Beziehung der Dula-Einnahme zu dessen Sicherheit und Effektivität. - Feststellung der Bildung von Anti-Dula-Antikörpern.
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 gegenüber Sita mit einer 93 % Power zu zeigen, wurden 263 Patienten pro Behandlungsarm benötigt. Nichtunterlegenheitsschwelle: HbA_{1c} 0,25 % SD = 1,2 %, einseitiges Signifikanzlevel 0,0025 und eine 20 % Drop-Out Rate.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Zwischenanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Während Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) der Behandlungsphase fanden Zwischenanalysen im Abstand von 2 Wo. statt. Eine weitere Zwischenanalyse fand nach 52 Wo. statt. Ausgewählte Einzelpersonen waren ab diesem Zeitpunkt nicht länger verblindet. Vorzeitiger Studienabbruch: <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u> Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie mussten jederzeit explizit eingehalten werden. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, jedoch trotzdem in die Studie aufgenommen wurden, mussten die Behandlung beenden, konnten aber weiterhin an der Studie zur Bereitstellung von Sicherheits- und <i>Follow-Up</i> Daten teilnehmen. <u>Gründe für einen vorzeitigen Studien-/Behandlungsabbruch:</u> • Einschreibung in eine andere klinische Studie oder Teilnahme an jeder anderen Form von Forschung, die nicht im Einklang mit der vorliegenden Studie stand. • Eintreten eines der Ausschlusskriterien nach Studieneinschluss 3, 4, 12, 15-17 (entsprechend Item 4a) • Eintreten eines der Ausschlusskriterien 5, 6, nach dem Einschreiben in die Studie aber vor der Randomisierung (entsprechend Item 4a) • Entscheidung des Arztes (aufgrund von SAE oder klinisch relevanten Laborparametern) • Schwangerschaft • Wunsch des Patienten oder Arztes • medizinische, Sicherheits-, regulatorische, gesetzliche Gründe oder Unvereinbarkeit mit der Guten Klinischen Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>, GCP) • Beendigung eines gesamten Behandlungsarms • Falls sich der Patient in einem der Dosisbehandlungsarme befindet, die nicht ausgewählt werden und die Dosisauswahl am Entscheidungspunkt getroffen wird. • relevante Verlängerung des QT-Intervalls (> 500 ms oder > 60 ms über dem Baselinewert) • Non-Compliance • Benötigung einer dauerhaften (> 14 Tage) täglichen Insulintherapie. • Verletzung der Verblindung (durch behandelnden Arzt, Patienten oder durch Studienpersonal) • akute Pankreatitis. • Anstieg des mittleren diastolischen Blutdruckes um mehr als 15 mmHg im Vergleich zur Baseline • persistierende sich verschlimmernden Hyperglykämie • für mindestens 2 .Wo. Nüchtern-SMBG-Werte oberhalb der Grenzwerte ohne kausalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenhang zu einer anderen Erkrankung oder pharmakologischen Behandlung • Mehrmals gemessener erhöhter FBG-Wert • langfristige (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) • chronische Hepatitis oder ALT-Werten > 3 über dem oberen Limit des Referenzwertes. • Calcitoninwerte > 100 pg/mL. <u>Met-Behandlungunterbrechung:</u> Die Met-Behandlung muss kurzfristig abgesetzt werden, wenn Folgendes eintritt: • Schwere Dehydrierung (Wiedereinsetzen erst bei normaler Nierenfunktion und wenn Met-Behandlung nicht kontraindiziert ist) • Elektive Operation • Radiologische Untersuchungen, die den Einsatz von intravaskulärem iodiertem Kontrastmittel erfordert (Wiedereinsetzen erst 48 h nach dem Einsatz) <u>Ausschluss von Studienorten:</u> Studienorte konnten jederzeit durch Eli Lilly 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 • Baseline HbA_{1c}-Wert ($\leq 8,5$; $> 8,5$)
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) Die Patienten waren verblindet. b) Die untersuchenden Ärzte waren verblindet c) Es waren alle Personen, die die Zielgrößen bewertet haben verblindet. Verblindung durch IVRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo und aktive injektale und orale Präparate waren nicht unterscheidbar. Unterschiede im Injektionsvolumen der Dula-Dosierungen wurden durch verschiedene Volumina des injektalen Placebos adressiert. Jeder Patient nahm eine wöchentliche subkutane Injektion vor und erhielt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Tablette oral.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Wo. 52 (V14) • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) • Kovarianzanalyse (ANCOVA) sekundäre Ziele: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) Veränderungen des Körpergewichtes • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) • Kovarianzanalyse (ANCOVA) • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) alle weiteren sekundären Ziele: • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) Studienpopulation <i>Intention-to-Treat</i> Population (ITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Medikation erhielten <i>Per-Protocol</i> Population (PP): Alle Patienten, die die Studie beendeten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse - HbA_{1c}-Wert: • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Abstammung (Kaukasier und Nicht-Kaukasier) • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zur Baseline Subgruppenanalyse - Gewicht: • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Abstammung (Kaukasier und Nicht-Kaukasier) • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zur Baseline Subgruppenanalyse - TEAEs: • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Abstammung (Kaukasier und Nicht-Kaukasier) • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		BMI zur Baseline
-	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) Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) + 2: n = 1202 <u>Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie):</u> n = 230 Interventionsgruppe Dula 0,25 mg: n = 24 Interventionsgruppe Dula 0,5 mg: n = 25 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 21 Interventionsgruppe Dula 1,0 mg: n = 10 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 25 Interventionsgruppe Dula 2,0 mg: n = 30 Interventionsgruppe Dula 3,0 mg: n = 15 Interventionsgruppe Sita 100 mg: n = 42 Interventionsgruppe Placebo/Sita: n = 38 <u>Stadium 2 (Phase-III-Teil der Studie):</u> n = 972 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 281 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 279 Interventionsgruppe Sita 100 mg: n = 273 Interventionsgruppe Placebo/Sita: n = 139 b1) <u>Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie):</u> n = 206 (beendet Wo. 26) Interventionsgruppe Dula 0,25 mg: n = 23 Interventionsgruppe Dula 0,5 mg: n = 21 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 21 Interventionsgruppe Dula 1,0 mg: n = 8 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 24 Interventionsgruppe Dula 2,0 mg: n = 25 Interventionsgruppe Dula 3,0 mg: n = 8 Interventionsgruppe Sita 100 mg: n = 42 Interventionsgruppe Placebo/Sita: n = 34 b2) Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) + 2: n = 831 (beendet Wo. 52) Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 243 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 238 Interventionsgruppe Sita 100 mg: n = 238 Interventionsgruppe Placebo/Sita: n = 112 b3) Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) + 2: n = 657 (beendet Wo. 104) Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 184 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 192 Interventionsgruppe Sita 100 mg: n = 186 Interventionsgruppe Placebo/Sita: n = 95 c) Stadium 1 (Phase-II-Teil der Studie) + 2: n = 1085
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 104 Wochen Studiendauer: Interventionsgruppe Dula 0,25 mg: n = 24 1 Unerwünschte Ereignisse 23 Entscheidung des Sponsors Interventionsgruppe Dula 0,5 mg: n = 25 2 Patientenentscheidung 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt 1 <i>Lost to follow up</i> 21 Entscheidung des Sponsors

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 184 • 24 Patientenentscheidung • 64 Unerwünschte Ereignisse • 11 <i>Lost to follow up</i> • 11 Entscheidung des Arztes • 3 Protokollverletzung • 2 Entscheidung des Sponsors • 3 Einschlusskriterien nicht erfüllt Interventionsgruppe Dula 1,0 mg: n = 10 • 1 Unerwünschte Ereignisse • 1 Entscheidung des Arztes • 8 Entscheidung des Sponsors Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 112 • 63 Unerwünschte Ereignisse • 5 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 13 <i>Lost to follow up</i> • 4 Entscheidung des Arztes • 4 Protokollverletzung • 18 Patientenentscheidung • 4 Mangelnde Wirksamkeit • 1 Todesfall Interventionsgruppe Dula 2,0 mg: n = 30 • 4 Unerwünschte Ereignisse • 1 Patientenentscheidung • 25 Entscheidung des Sponsors Interventionsgruppe Dula 3,0 mg: n = 15 • 4 Unerwünschte Ereignisse • 1 <i>Lost to follow up</i> • 2 Patientenentscheidung • 8 Entscheidung des Sponsors Interventionsgruppe Sita 100 mg: n = 129 • 65 Unerwünschte Ereignisse • 36 Patientenentscheidung • 9 <i>Lost to follow up</i> • 9 Entscheidung des Arztes • 4 Mangelnde Wirksamkeit • 3 Protokollverletzung • 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 2 Todesfall Interventionsgruppe Placebo/Sita:n = 82 • 39 Unerwünschte Ereignisse • 21 Patientenentscheidung • 4 <i>Lost to follow up</i> • 9 Entscheidung des Arztes • 6 Mangelnde Wirksamkeit • 1 Protokollverletzung • 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 1 Todesfall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	- geplanter erster Patient: August 2008 - geplanter letzter Patient: Juli 2012 - tatsächlicher erster Patient: 16.10.2008 - tatsächlicher letzter Patient: 06.07.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminaselevel, ANCOVA: *Analysis Of Covariance*, BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BMI: *Body Mass Index*, d: *day*, Dula: Dulaglutid, dL: Deziliter, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D: EuroQoL 5 dimension, FDA: *Food and Drug Administration*, FPG: *Fasting Plasma Glucose*, GCP: *Good Clinical Practice*, GLP-1: *Glucagon-like Peptide-1*, h: *hour*, HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, IC: *Informed Consent*, ICD: *Informed Consent Document*, ITT: *Intention-To-Treat Population*, IVRS: *Interactive-Voice-Response System*, IW-ADL: *Impact of Weight on Activities of Daily Living*, IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*, KI: Konfidenzintervall, LBSS: *Low Blood Sugar Survey*, LOCF: *Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward*, LV30: *30 Days After Last Study Visit*, Met: Metformin, Milligramm, min: Minute, mL: Milliliter, mmHg. Millimeter Quecksilbersäule, mmol: Millimol, MMRM: *Mixed-Model Repeated Measure*, ms: Millisekunde, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, pg: Picogramm, PP: *Per-Protocol Population*, PPPG: postprandiale Plasmaglukose, PRO: *Patient-Reported Outcome*, REML: *Restricted Maximum Likelihood*, SD: Standard Abweichung, SMBG: *8-Point Self-Monitored Blood Glucose*, T1DM: Typ 1 Diabetes Mellitus, T2DM: Typ 2 Diabetes Mellitus, V: Visit; WHO: *World Health Organization*, Wo.: Woche(n), ZNS: Zentrales Nervensystem

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

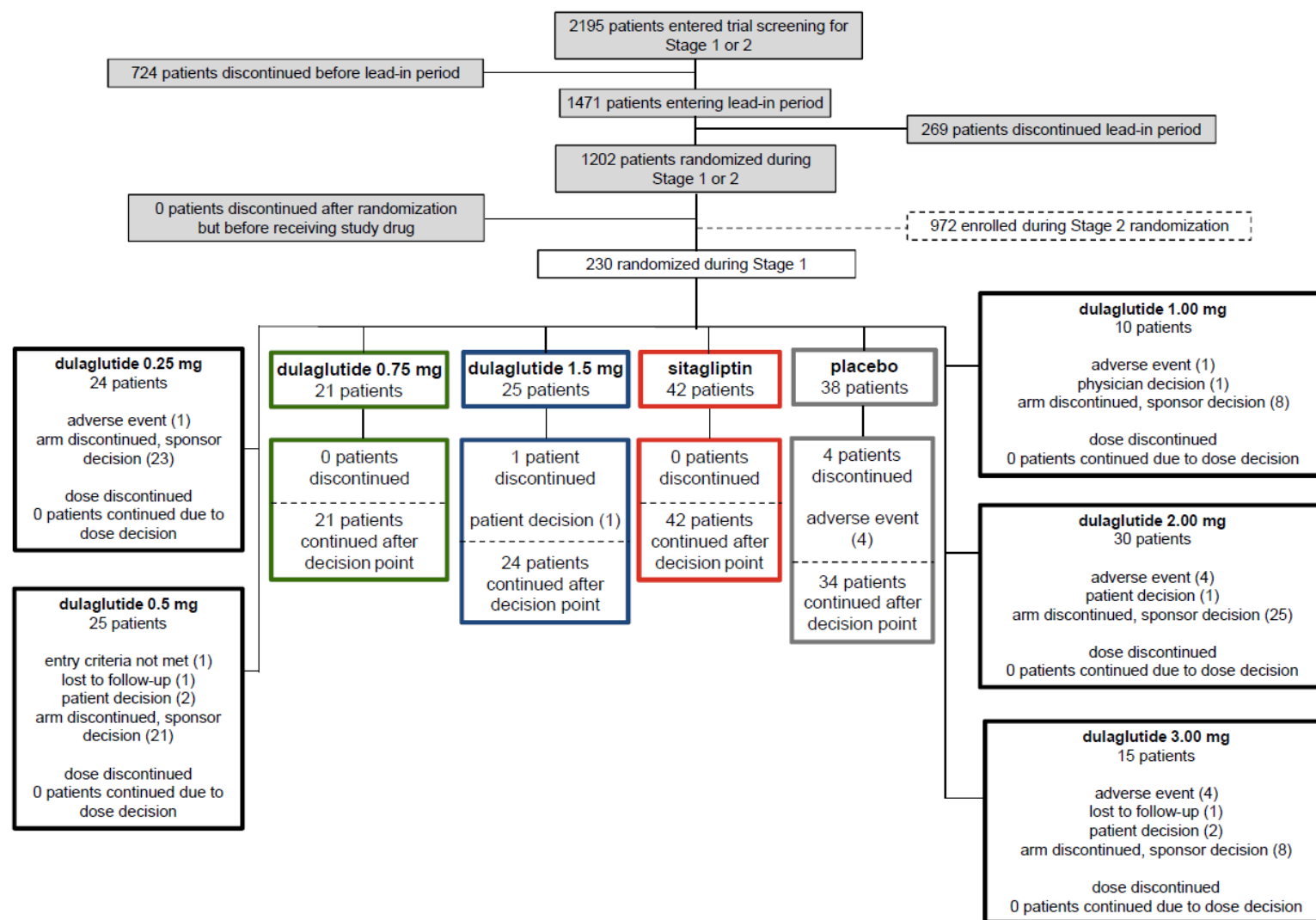


Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie AWARD-5 bis zum Entscheidungspunkt

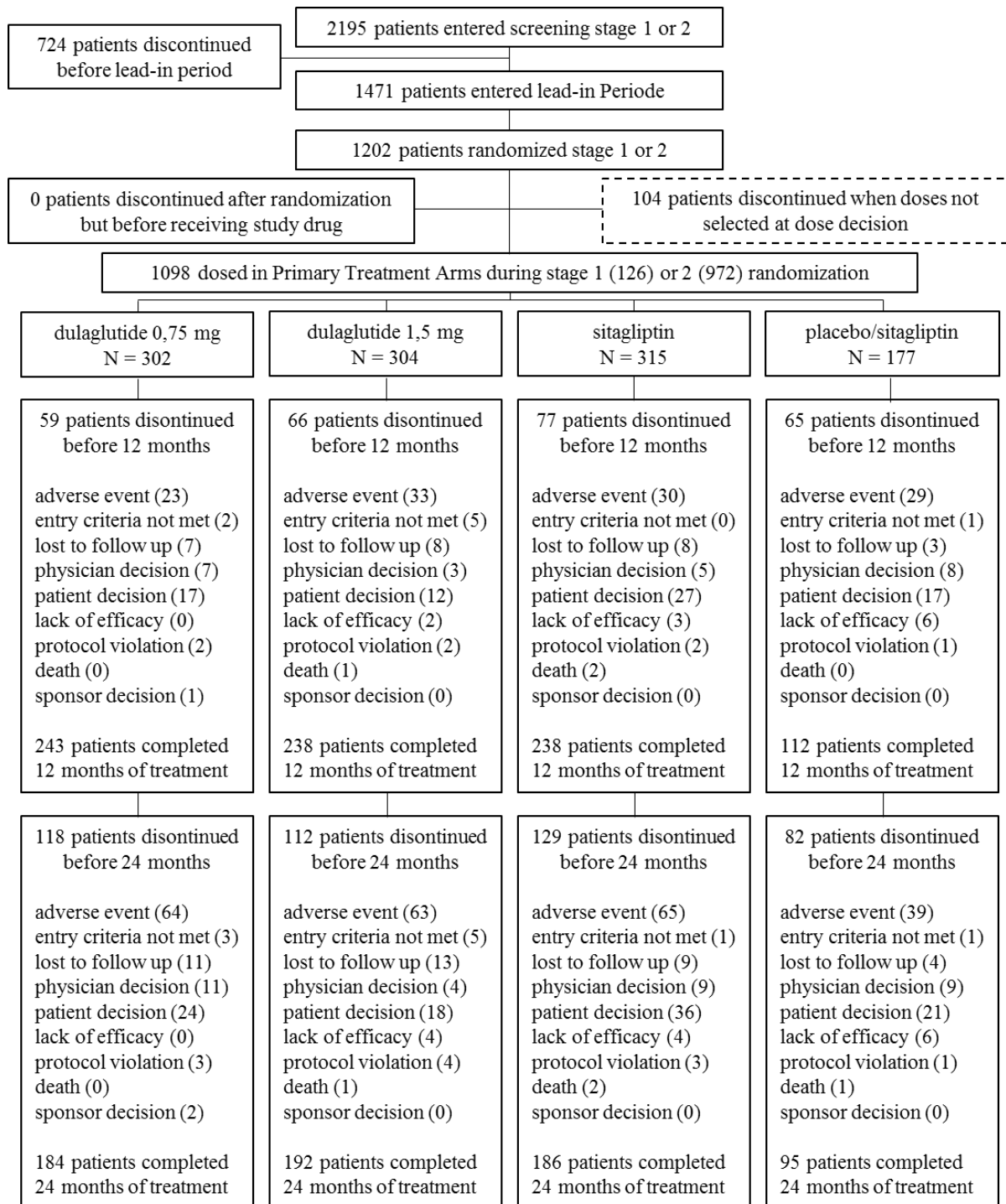


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie AWARD-5 ab dem Entscheidungspunkt

Eingeschlossene Studien – indirekte Vergleiche

Tabelle 4-128 (Anhang): Arechavaleta 2011 (NCT00701090) – indirekte Vergleiche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (30 Wo.) Vergleich von Sicherheit und Effektivität von Sita im gegenüber Glim bei der Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes, die eine unzureichende glykämische Kontrolle bei einer Met Monotherapie aufwiesen. Dazu wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert nach 30 Wo. ermittelt.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: doppelt verblindet Studienhorizont: 30 Wo. Design: parallel Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: T2DM Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle, welche mit Met behandelt und mind. 12 Wo. vor dem <i>Screening</i> auf die Diät gesetzt wurden.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre - Typ 2 Diabetes - HbA_{1c} ≥ 6,5 und ≤ 9,0% - Met-Dosis 1.500 mg/d - wenigstens 12 Wo. Diät vor <i>Screening</i> Ausschlusskriterien: - ehemals Typ 1 Diabetes diagnostiziert - andere OAMs neben Metformin wurden während der 12 Wo. des <i>Screenings</i> eingenommen - Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die Met als Medikament untersagt - Nüchtern glukosewert bei Randomisierung: < 6,1 oder > 13,3 mmol/L
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Gruppen <i>Lead-In:</i> 2-wöchige Placebo Behandlung Sita Behandlungsphase: 0.-30. Wo. - Sita 100 mg/Tag + Glim Placebo ≥ 1.500 mg/Tag Metformin

		Glim Behandlungsphase: 0.-30. Wo. - Glim 1 -6 mg/Tag + Sita Placebo ≥ 1.500 mg/Tag Metformin Während der ersten 18 Wo. konnte die Dosis auf 6 mg/Tag erhöht werden; zunächst um 2 mg und dann um weitere 1 oder 2 mg erhöht (abhängig von der Blutglukosebestimmung durch die Patienten)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Effektivität <u>Primäres Ziel, 30 Wo.</u> - Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert <u>Sekundäres Ziel, 30 Wo.</u> - Patienten mit HbA_{1c} < 7,0 und < 6,5 % - Patienten mit FPG-Veränderung zum Ausgangswert - Patienten mit niedriger oder mittlerer prozentualer Abweichung der Nüchterlipid-Parameter zum Ausgangswert (Cholesterin, LDL-C, HDL-C, TG) - EQ-5D Sicherheit <u>Sekundäres Ziel, 30 Wo.</u> - Unerwünschte Ereignisse - Hypoglykämien - Körpergewicht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht-Unterlegenheit von Sita gegenüber Glim, wenn Nichtunterlegenheitsschwelle: HbA _{1c} 0,4 %, zweiseitiges 95 %-igen KI zur Wo. 30
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalyse Keine Angaben Vorzeitiger Studienabbruch <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch</u> - Patienten wurden ausgeschlossen, wenn aus ungeklärten Gründen Hypoglykämien auftraten. - Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie die vorher festgelegten und zunehmend strikter werdenden glykämischen Kontrollkriterien nicht einhielten. - Von der Randomisierung bis zur Wo. 12 wurden Patienten ausgeschlossen, wenn ihr FPG-Wert > 13,33 mmol/L bei zuletzt 4 mg/Tag Glim/Glim Placebo für die letzten 2 Wo. war. - Nach Wo. 12 wurden Patienten ausgeschlossen, wenn der FPG-Wert > 11,10 mmol/L bei zuletzt 4 mg/Tag Glim/Glim Placebo für die letzten 2 Wo. war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Randomization Schedule</i>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computergenerierte Allokation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Übermittlung der Zuteilung

	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben Allocation Concealment Auswertereinheit verblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch Computer Aufnahme in die Studie Keine Angaben
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	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Zielkriterium - Kovarianzanalyse nach ANCOVA mit Behandlung, Baseline-Wert und Land als Kovariablen <u>Studienpopulation</u> - PP-Analyse: alle Patienten, die die Studie nach 30 Wo. beendeten Alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte (ohne TG) - Kovarianzanalyse nach ANCOVA mit Behandlung, Baseline-Wert und Land als Kovariablen <u>Studienpopulation</u> - PP-Analyse: alle Patienten, die die Studie nach 30 Wo. beendeten Wirksamkeitsendpunkt TG - Hodges-Lehmann Estimate, 95 %-KI basierend auf Wilcoxon'S-Rank-Sum Test Die Gruppenunterschiede für die Patienten (%) mit HbA_{1c} < 7 % und < 6,5 % nach der Methode von Miettinen und Nurminen <u>Studienpopulation</u> - PP-Analyse: alle Patienten, die die Studie nach 30 Wo. beendeten Weitere Untersuchungen der Endpunkte HbA_{1c} und FPG - Last Observation Carried Forward (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA <u>Studienpopulation</u> ITT-Analyse: alle Patienten, die min. 1 Dosis der Intervention erhalten haben Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse - Methode von Miettinen und Nurminen <u>Studienpopulation</u> ITT-Analyse: alle Patienten, die wenigstens 1 Dosis der Intervention erhalten haben Sicherheitsendpunkt Hypoglykämien - Vergleich der Hazard-Ratio für Hypoglykämien durch log-log-Regression

		<u>Studienpopulation</u> ITT-Analyse: alle Patienten, die min. 1 Dosis der Intervention erhalten haben Sicherheitsendpunkt Körpergewicht - Kovarianzanalyse nach ANCOVA mit Behandlung, Baseline-Wert und Land als Kovariablen <u>Studienpopulation</u> - PP-Analyse: alle Patienten, die die Studie nach 30 Wo. beendeten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
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 = 1035 Interventionsgruppe Sita: n = 516 Kontrollgruppe Glim: n = 519 b) n=936 Interventionsgruppe Sita: n = 468 Kontrollgruppe Glim: n = 468 c) n = 880
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 30 Wochen Studiendauer: Interventionsgruppe Sita 11 unerwünschte Ereignisse 5 mangelnde Wirksamkeit 9 lost to follow-up 4 Anstieg des Kreatinwertes 2 Hyperglykämie 1 benötigte ausgeschlossene Medikation 2 Protokollverletzungen 3 Entscheidung des Arztes 11 Patientenentscheidungen Kontrollgruppe Glim 3 unerwünschte Ereignisse 4 mangelnde Wirksamkeit 9 lost to follow-up 5 Anstieg des Kreatinwertes 3 Hyperglykämie 2 Hypoglykämie 2 benötigte ausgeschlossene Medikation 3 Protokollverletzungen 4 Entscheidung des Arztes 16 Patientenentscheidungen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

ANCOVA: *Analysis Of Covariance*, d: *day*, FPG: *Fasting Plasma Glucose*, Glim: Glimepirid, HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, HDL-C: *High-Density-Lipoprotein-Cholesterol*, ITT: *Intention-to-Treat Population*, KI: Konfidenzintervall, LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol*, LOCF: *Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward*, L: Liter, Met: Metformin, mg: Milligramm, mmol: Millimol, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, Sita: Siatgliptin, TGs: *Triglycerids*, Wo.: Woche(n)

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

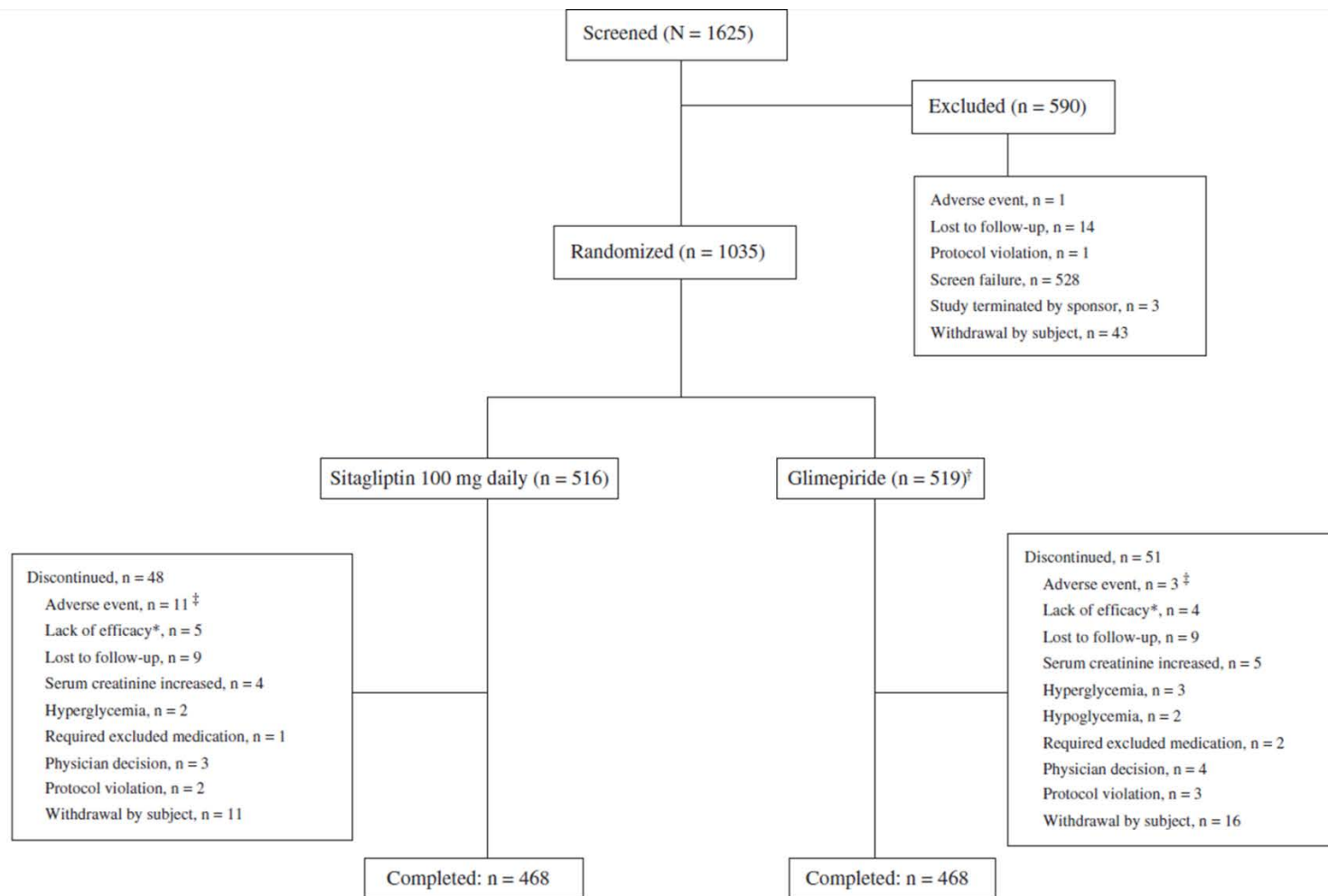


Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie Arechavaleta 2011

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Nauck 2007/Seck 2010 (NCT00094770) – indirekte Vergleiche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (52 Wo., 104 Wo.) Vergleich von Effektivität und Sicherheit von Sita und Glipizid bei mit Met behandelten Diabetes Typ 2 Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle ($\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$ und $\leq 10\%$). Dazu wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert nach 52 Wo. und 104 Wo. ermittelt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: doppelt verblindet Studienhorizont: primär 52 Wo., verlängert 104 Wo. Design: parallel Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Studie wurde von 52 Wo. auf 104 Wo. ausgeweitet, um die Effektivität und Sicherheit im Hinblick auf 104 Wo. zu prüfen.
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: Patienten mit T2DM, die durch Met unzureichend glykämisch kontrolliert waren.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. 18 – 78 Jahre 2. Patienten ohne OAM 3. Patienten mit OAM in Monotherapie 4. Patienten mit Met in Kombination mit einem OAM Ausschlusskriterien: 1. Diabetes Typ 1 als Vorerkrankung 2. Insulingebrauch innerhalb der 8 Wo. des Screenings 3. Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die Met als Medikament untersagt 4. FPG-Wert $> 15,0$ mmol/L 5. Patienten, die andere Antihyperglykämie Behandlungen bekommen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Gruppen • Lead-In: Patienten die bereits Metformin ≥ 1.500 mg/Tag erhielten und einen $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$ und $\leq 10\%$ aufwiesen durchliefen direkt eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo Behandlung vor der Randomisierung. Patienten, die kein OAM oder ein OAM, das nicht Met (≥ 1500 mg/d) war oder Met in Kombination mit einem anderem OAM erhielten durchliefen wenigsten 8 Wo. eine Met Titrations- und dosisstabilisierungsphase und begannen die 2-wöchige Placebo Behandlung, wenn der $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$ und $\leq 10\%$.

		Sita Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. • Sita 100 mg/d • ≥ 1500 mg/Tag Metformin • Glipizid Placebo Glipizid Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. • Glipizid 5 mg/d • ≥ 1500 mg/Tag Metformin • Sita Placebo • Dosierung auf 20 mg/Tag in dreiwöchigen Intervallen, wenn Blutzucker $> 6,1$ mmol/l
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Effektivität <u>Primäres Ziel, 52, 104 Wo.</u> • Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert <u>Sekundäre Ziele, 52, 104 Wo.</u> • FPG • Insulin • Proinsulin • TC • LDL-C • TGs • HDL-C • Non-HDL-C • Funktion der β-Zellen • Insulin-Resistenz Sicherheit <u>Sekundäre Ziele, 104 Wo.</u> • Hypoglykämien • Körpergewicht • vital Zeichen • EKG • Unerwünschte Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht-Unterlegenheit von Sita gegenüber Glipizid, wenn Nichtunterlegenheitsschwelle: HbA _{1c} 0,3 %, zweiseitiges 95 %-igen KI zur Wo. 52 und 104.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalyse Keine Angaben Vorzeitiger Studienabbruch <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u> Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie die Einsschlusskriterien nicht mehr erfüllten. <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • Von der Randomisierung an bis zur Wo. 6 falls FPG-Wert $> 15,0$ mmol/L • von Wo. 6 bis Wo. 12 falls FPG-Wert $> 13,3$ mmol/L • von Wo. 12 bis Wo. 18 falls FPG-Wert $> 12,2$ mmol/L

		• von Wo. 18 bis Wo. 30 falls FPG-Wert > 11,1 mmol/L • von Wo. 30 bis Wo. 52 falls HbA_{1c}-Wert 8,0 % • von Wo. 52 bis Wo. 104 falls HbA_{1c}-Wert > 7,5 %
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Randomization Schedule</i>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computergenerierte Allokation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Übermittlung der Zuteilung Keine Angaben Allocation Concelament Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch computergenerierten Plan Aufnahme in die Studie Keine Angaben
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) Keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich bei beiden Interventionen um die Gabe von niedermolekularen Arzneimitteln in Form von Tabletten. Zusätzlich wurde jeder Gruppe ein Placebo des anderen Medikaments gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Zielkriterium • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA <u>Studienpopulation</u> • PP-Analyse: alle Patienten, die die Studie nach 52 Wo. beendeten Alle weiteren Effektivitätspunkte • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA <u>Studienpopulation</u> • ITT-Analyse: alle Patienten, die min. 1 Dosis der Intervention erhalten haben, LOCF-Analyse Alle Sicherheitsendpunkte • Inferenzstatistische Auswertung <u>Studienpopulation</u> ITT-Analyse: alle Patienten, die wenigstens 1 Dosis der Intervention erhalten haben,
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse - HbA_{1c}-Wert: • Baseline HbA_{1c} (< 8,8 %, ≥ 8 < 9 %, ≥ 9 %)
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 = 1172 Interventionsgruppe Sita: n = 588 Kontrollgruppe Glipizid: n = 584 b) n = 1138 Interventionsgruppe Sita: n = 576 Kontrollgruppe Glipizid: n = 559 c) n = 793
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 104 Wochen Studiendauer: Interventionsgruppe Sita: n = 333 • 25 unerwünschte klinische Ereignisse • 10 unerwünschte Laborereignisse • 179 mangelnde Wirksamkeit • 26 <i>Lost to follow-up</i> • 15 andere Gründe • 6 Patient umgezogen • 28 Zustimmung zurückgezogen • 29 Abbruchskriterium erfüllt • 13 Protokollverletzungen • 2 Beendigung des Zentrums Kontrollgruppe Glipizid: n = 320 • 29 unerwünschte klinische Ereignisse • 7 unerwünschte laboratorische Ereignisse • 162 mangelnde Wirksamkeit • 15 <i>Lost to follow-up</i> • 23 andere Gründe • 2 Patient umgezogen • 38 Zustimmung zurückgezogen • 30 Abbruchskriterium erfüllt • 12 Protokollverletzungen • 2 Beendigung des Zentrums
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär. Jedoch wurde der erste Teil der Studie weitergeführt und auf 104 Wo. ausgeweitet.
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Analysis Of Covariance, d: day, FPG: Fasting PlasmaGlucose, HbA _{1c} : glykosyliertes Hämoglobin, HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterol, ITT: Intention-to-Treat Population, KI: Konfidenzintervall, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol, LOCF: Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward, L: Liter, Met: Metformin, mg: Milligramm, mmol: Millimol, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, Sita: Siatgliptin, TC: Total Cholesterol, TGs: Triglycerids, T2DM: Typ 2 Diabetes Mellitus, Wo.: Woche(n)		

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

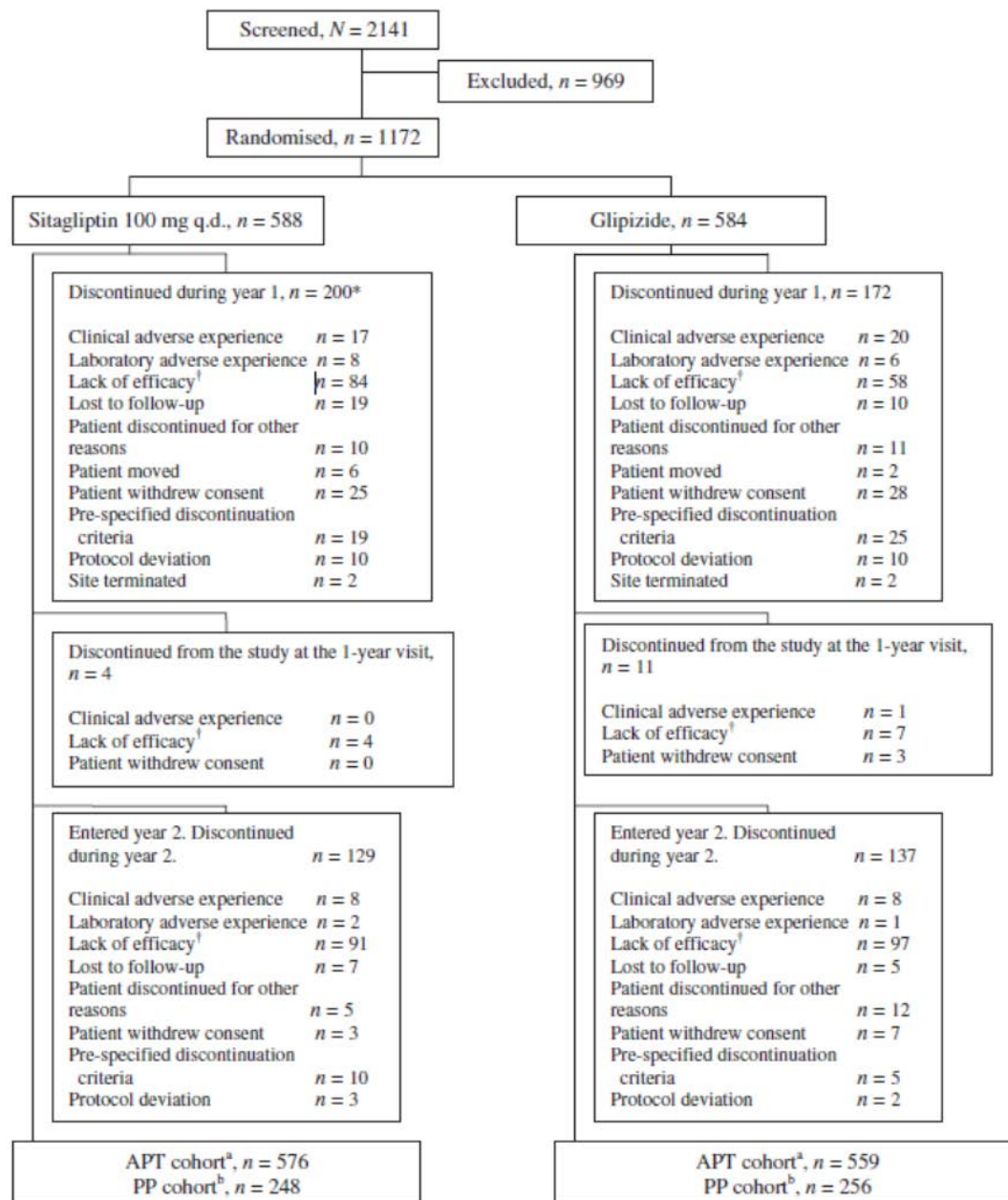


Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie Nauck 2007/Seck 2010

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Harmony 3 (NCT00838903) – indirekte Vergleiche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Effektivität und Sicherheit der wöchentlichen Gabe von Albiglutide mit: • Sitagliptin, • Glimepirid, • und Placebo Primäres Ziel (104 Wo.): • Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes zur Wo. 104: Sekundäre Ziele: • Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes zur Wo. 156 • Veränderung des Nüchternplasmaglukose (FPG)-Ausgangswertes zur Wo. 104 • Veränderung des (FPG)-Ausgangswertes zur Wo. 156 • Anzahl der Teilnehmer, die einen klinisch signifikanten HbA_{1c}-Wert von < 6,5 %, 7 % und 7,5 % in Wo. 104 erreichten • Anzahl der Teilnehmer, die einen klinisch signifikanten HbA_{1c}-Wert von < 6,5 %, 7 % und 7,5 % in Wo. 156 erreichten • Zeit bis zur <i>Rescue</i> Therapie • Gewichtungsveränderung vom Ausgangswert zu Wo. 104 • Gewichtsveränderung vom Ausgangswert zu Wo. 156
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert, Zuteilungsverhältnis 3:3:3:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: doppelt-verblindet Studienhorizont: 156 Wo. und <i>Follow-Up</i> Design: parallel, vierarmig Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und sportlichen Aktivitäten, die ≥ 1.500 mg/Tag Met einen HbA_{1c}-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % hatten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. ≥ 18 Jahre 2. T2DM 3. Unzureichende glykämische Kontrolle durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>background</i> Metformin (≥ 1.500 mg oder die maximal tolerierte Dosis) ≥ 3 Monate vor dem Screening 4. HbA_{1c}-Ausgangswert von 7,0 % bis 10,0 % 5. BMI von 20 bis 45 kg/m² 6. Creatinin-Clearance > 60 mL/min 7. Physiologische TSH (Thyroid-stimulierendes Hormon) Konzentration Ausschlusskriterien: 1. Aktuelle andauernde symptomatische biliäre Erkrankung oder zurückliegende Pankreatitis 2. Aktuelle klinische signifikante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung (≤ 2 Monate vor dem Screening) 3. Behandelte Gastroparese 4. Zurückliegende GI-Operation, die vermutlich einen signifikanten Einfluss auf die GI-Funktion hat 5. Die meisten zurückliegenden Krebserkrankung, die nicht in Remission für mindestens 3 Jahre waren 6. Persönliche oder familiäre zurückliegende medulläre Thyroidkarzinome oder multiple endokrine Typ 2 Neoplasien 7. Anhaltender systolischer Blutdruck > 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg 8. Lipase über dem oberen Limit des Normalwertes (ULN) 9. Hämoglobinopathie, die den HbA_{1c}-Wert beeinflussen könnte 10. Alanin Aminotransferase oder Aspartat Aminotransferase > 2 und Hälfte des ULN
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 289 Studienzentren in 10 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Gruppen • <i>Screening</i>: Feststellung der Eignung für die Teilnahme an der Studie • <i>Run-in/Stabilization</i> (4 Wochen): stratifiziert nach HbA_{1c}-Level, zurückliegendem Myokardinfarkt, Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Zuteilung auf eine der 4 Behandlungsgruppen (Albiglutide 30 mg, Sitagliptin 100 mg, Glimepirid 2 mg, Placebo) • <i>Treatment</i> (156 Wo.) • <i>Posttreatment Follow-Up</i> (8 Wo.): Patienten, die die Kriterien einschließlich der vordefinierten FPG oder HbA_{1c} Grenzbereiche erfüllten, konnten eine hyperglykämische Rettungstherapie, ergänzend zur Studienmedikation, erhalten und in der Analyse verbleiben Placebo plus Metformin <i>Treatment</i> • Teilnehmer erhielten Metformin ≥ 1.500 mg täglich • Plus Placebo (Albiglutid entsprechend) als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wöchentliche subkutane Injektion über einen Einmalpen per Injektionssystem • Plus Placebo (Sitagliptin entsprechend) • Plus Placebo (Glimepirid entsprechend) von Wo. 1 bis Wo. 156 • Alle Teilnehmer kehrten zur 8 –wöchigen <i>post-treatment Follow-Up</i>- Periode zurück Sitagliptin plus Metformin <i>Treatment</i> • Teilnehmer erhielten Sitagliptin 100mg täglich plus Metformin ≥ 1.500 mg • Plus Placebo (Albiglutid entsprechend) als wöchentliche subkutane Injektion über einen Einmalpen per Injektionssystem • Plus Placebo (Glimepirid entsprechend) von Wo. 1 bis Wo. 156 • Alle Teilnehmer kehrten zur 8 –wöchigen <i>post-treatment Follow-Up</i>- Periode zurück Glimepirid plus Metformin <i>Treatment</i> • Teilnehmer erhielten Glimepirid 2 – 4 mg täglich plus Metformin ≥ 1.500mg • Plus Placebo (Albiglutid entsprechend) als wöchentliche subkutane Injektion über einen Einmalpen per Injektionssystem • Plus Placebo (Sitagliptin entsprechend) von Wo. 1 bis Wo. 156 • Alle Teilnehmer kehrten zur 8 –wöchigen <i>post-treatment Follow-Up</i>- Periode zurück Albiglutid plus Metformin <i>Treatment Period</i> • Teilnehmer erhielten Albiglutide 30 - 50 mg wöchentlich als subkutane Injektion über einen Einmalpen per Injektionssystem plus Metformin ≥ 1.500 mg täglich • Plus Placebo (Sitagliptin entsprechend) • Plus Placebo (Glimepirid entsprechend) von Wo. 1 bis Wo. 156 • Alle Teilnehmer kehrten zur 8 –wöchigen <i>post-treatment Follow-Up</i>-Periode zurück
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel (104 Wo.): • Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes zur Wo. 104 Sekundäre Ziele (104, 156 Wo.): • Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes zur Wo. 156 • Veränderung des FPG-Ausgangswertes zur Wo. 104 • Veränderung des FPG-Ausgangswertes zur Wo. 156 • Anzahl der Teilnehmer, die einen klinisch signifikanten HbA_{1c}- Wert von < 6,5 %, 7 % und 7,5 % in Wo. 104 erreichten • Anzahl der Teilnehmer, die einen klinisch signifikanten HbA_{1c}- Wert von < 6,5 %, 7 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und 7,5 % in Wo. 156 erreichten • Zeit bis zur Notwendigkeit einer <i>Rescue</i> Therapie ○ Teilnehmer, die unter anhaltender Hyperglykämie litten, wurden durch eine <i>Rescue</i> Therapie behandelt. Die Bedingungen für eine <i>Rescue</i> Therapie waren: FPG $\geq$ 280 mg/dL zwischen $\geq$Wo. 2 und $<$Wo. 4; FPG $\geq$ 250 mg/dL zwischen $\geq$Wo. 4 und $<$Wo. 12; HbA_{1c} $\geq$ 8,5 % und einer $\leq$ 0,5 % Reduktion vom Ausgangswert zwischen $\geq$Wo. 12 und $<$Wo. 24; HbA_{1c} $\geq$ 5 % zwischen $\geq$Wo. 24 und $<$Wo. 48; HbA_{1c} $\geq$ 8,0 % zwischen $\geq$Wo. 48 und $<$Wo. 156, ○ Teilnehmer konnten jederzeit während oder nach Wo. 2 eine <i>Rescue</i> Therapie erhalten • Gewichtsveränderung vom Ausgangswert zu Wo. 104 • Gewichtsveränderung vom Ausgangswert zu Wo. 156
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• > 90 % Power um die Überlegenheit gegenüber Placebo und die Nichtunterlegenheit gegenüber Sitagliptin und Glimepirid zu demonstrieren (Nichtunterlegenheitsgrenze= 0,3 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Keine Angaben Vorzeitiger Studienabbruch: <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • <i>Lost-to-Follow-Up</i> • Protokollverstöße • Nichtbeachtung des Protokolls • Aufgrund des Willens des Patienten • Unerwünschte Ereignisse • Aufgrund kritischer Laborwerte, inklusive QTc-Verlängerung • Erhöhung der Leberfunktionstestergebnisse • Schwere potenzielle allergische Reaktionen • Bestätigte Pankreatitis • Schwere oder wiederholte Hypoglykämie • Calcitonin > 100 pg/mL
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata: • HbA_{1c}-Level (< 8,0 % vs. $\geq$ 8,0 %) • Zurückliegender Myokardinfarkt • Alter (< 65 Jahre vs. $\geq$ 65 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
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 hinsichtlich der Behandlung b) Verblindet hinsichtlich der Behandlung c) Keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bei Verabreichung von Albiglutid und Glimperid wurden die Mittel verdeckt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel: Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes zur Wo. 104 • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA • <i>Log Rank Test</i> wurde post hoc ergänzt Sekundäre Ziele: Veränderungen des Körpergewichtes • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA Zeit zur bis zur <i>Rescue</i> Therapie • Kaplan-Meier Kurve und <i>Log Rank Test</i> Unerwünschte Ereignisse • <i>Incidence Proportion</i> und <i>Incidence Density Rate</i> Weitere Endpunkte: • Multiples Vergleichs- und Adjustierungsstrategie Studienpopulation <i>Intention-to-Treat</i> Population (ITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Medikation erhielten und einen <i>Baseline</i>, sowie einen <i>Post Baseline</i> Wert hatten <i>Per-Protocol</i> Population (PP): Alle Patienten, die die Studie wie geplant beendeten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse • Alter • Ethnische Zugehörigkeit • Geschlecht • Baseline BMI • Baseline HbA_{1c}

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 = 1049 - Interventionsgruppe Placebo: n = 104 - Interventionsgruppe Sitagliptin n = 313 - Interventionsgruppe Glimepirid n = 317 - Interventionsgruppe Albiglutid n = 315 b) n = 1012 - Interventionsgruppe Placebo n = 101 - Interventionsgruppe Sitagliptin n = 302 - Interventionsgruppe Glimepirid n = 307 - Interventionsgruppe Albiglutid n = 302 c) n = 707 - Interventionsgruppe Placebo n = 62 - Interventionsgruppe Sitagliptin n = 212 - Interventionsgruppe Glimepirid n = 218 - Interventionsgruppe Albiglutid n = 215
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 104 Wochen Studiendauer Interventionsgruppe Placebo: 15 Ausstieg mit Zustimmung 5 Unerwünschte Ereignisse 3 <i>Lost-to-Follow-Up</i> 6 Nichteinhaltung 7 Entscheidung des Arztes 3 durch Sponsor beendet Interventionsgruppe Sitagliptin 41 Ausstieg mit Zustimmung 10 Unerwünschte Ereignisse 15 <i>Lost-to-Follow-Up</i> 11 Nichteinhaltung 2 Entscheidung des Arztes 6 Protokollverstoß 5 durch Sponsor beendet Interventionsgruppe Glimepirid 42 Ausstieg mit Zustimmung 13 Unerwünschte Ereignisse 10 <i>Lost-to-Follow-Up</i> 10 Nichteinhaltung 1 Entscheidung des Arztes 6 Protokollverstoß 1 schwere/wiederholte Hypoglykämie 5 durch Sponsor beendet 1 Andere Gründe Interventionsgruppe Albiglutid 38 Ausstieg mit Zustimmung 20 Unerwünschte Ereignisse 10 <i>Lost-to-Follow-Up</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• 6 Nichteinhaltung • 2 Entscheidung des Arztes • 5 Protokollverstoß • 4 durch Sponsor beendet • 2 Andere Gründe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn: Februar 2009 Ende (für Erhebung zum primären Endpunkt): Januar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.
 ANCOVA: analysis of covariance; BMI: Body mass index; FPG: fasting plasma glucose; GI: gastrointestinal; LOCF: last observation carried forward; MI: Myokardinfarkt; ULN: upper limit of normal

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

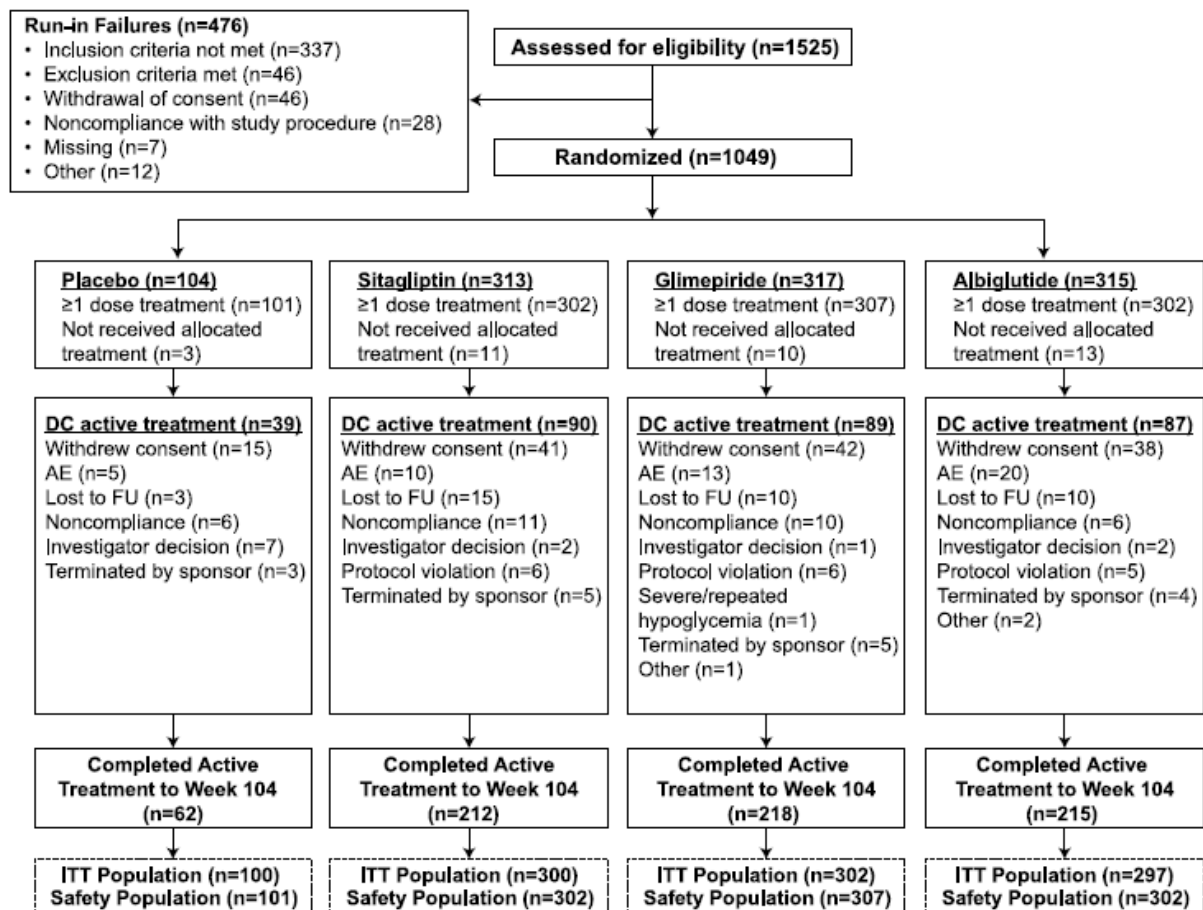


Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie Harmony 3

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (26 Wo.): Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wertes (glykosyliertes Hämoglobin) nach 26 Wo. bei einer Behandlung mit einer wöchentlichen Dosis Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der täglichen Gabe von Liraglutid (Lira) 1,8 mg bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM), die Metformin (Met) einnahmen. Sekundäre Ziele: Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) nach 26 Wo. bei einer Behandlung mit Dula gegenüber Lira. Es sollte gezeigt werden: • Überlegenheit von Dula gegenüber Lira nach 26 Wo. Weitere Sekundäre Ziele (26 Wo.): Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Dula und Lira nach 26 Wo. • Körpergewicht und BMI • FPG • SMBG • Patienten mit HbA_{1c} < 7,0 % und ≤ 6,5 % • HOMA2-%B • GI-UE • Reaktion an der Injektionsstelle • Kardiovaskuläre Sicherheit: berichtete und beobachtete Ereignisse, EKG-Parameter, Herzfrequenz und Blutdruck • Schilddrüse und des Pankreas: Serum-Calcitonin und Inzidenz der Ereignisse beobachteter akuter Pankreatitis und der Pankreasenzyme • Hypoglykämien • Lipid Parameter • Allergie- und Überempfindlichkeitsreaktionen • Immunsystem: Bewertung des Dulglutide-<i>anti-Drug</i>-Antikörper-Titers und der UE unter den Dulaglutid-Patienten • EQ-5D • IW-ADL • IW-SP • Vergleich der Effekte von Dulaglutid und Liraglutid unter Berücksichtigung des Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7,0 % zu Woche 26, die keine anhaltende Übelkeit bzw. kein anhaltendes Erbrechen berichtet haben
-		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: <i>open-label</i> Studienhorizont: 26 Wochen (4 Woche <i>Follow-Up</i>) Design: parallel, zweiarmig 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, <i>cross-over</i>), Fallzahl, Studienhorizont, <i>Outcomes</i> , Einschlusskriterien). - Veränderung der Definition für den Abbruch der Studienmedikation - Weitere Spezifizierung von Patienten, die im Rahmen einer schweren, persistierenden Hypoglykämie behandelt wurden Veränderungen in der geplanten Analyse: - Version 1 des SAP: 28.06.2012 (vor Aufnahme des ersten Patienten); Version 2 des SAP: 31.10.2013 (vor Abschluss der Datenaufnahme) - zusätzliche Analysen der Gesundheitsbewertung und der Gesundheitstechnologie, Spezifizierung wichtiger Protokollverletzungen
4	Probanden / Patienten	Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und sportlichen Aktivitäten, die Met als Mono- therapie bekaemen und einen HbA _{1c} –Wert $\geq 7\%$ und $\leq 9,5\%$ zu V1 hatten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Männer oder nicht-schwangere Frauen ≥ 18 Jahre alt - diagnostizierter T2DM entsprechend der Diagnostikkriterien der WHO - Patienten ohne optimale Kontrolle mit Diät, Sport und einer Metformindosis ≥ 1.500 mg/Tag, die über mind. 3 Monate vor dem Screening eine stabile Dosis erhalten haben - HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ - Akzeptanz der Weiterbehandlung mit Metformin während der Studie, so wie es im Protokoll vorgesehen ist - stabiles Gewicht ($\pm 5\%$) mind. drei Monate vor dem ersten Studienbesuch - BMI ≤ 45 kg/m² - Patienten, die motiviert, fähig und gewillt waren: - SMBG Profile anzulegen 1-mal wöchentlich subkutan zu injizieren (Sehbeeinträchtigte oder körperlich beeinträchtigte Patienten benötigen geschulten, persönlichen Assistenten) - ein Studientagebuch zu führen. - Gebärfähige Frauen mussten: - einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zu V1 nachweisen - und das Einverständnis zu einer sicheren Empfängnisverhütung für die Studiendauer und für einen Monat nach letzter Dosisverabreichung geben und - durften sich nicht in der Stillphase befinden - Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung (IC) im Einklang mit den lokalen gesetzlichen und ethischen Bestimmungen zur Studie abgaben. Ausschlusskriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		23. T1DM-Patienten. 24. in der Anamnese ≥ 1 berichtete Episode einer Ketoazidose oder eines hypersmolaren Zustands/Komas 25. Behandlung mit einem OAM außer Metformin beim ersten Studienbesuch oder innerhalb von 3 Monaten davor 26. Einsatz von Insulin außerhalb einer Schwangerschaft innerhalb der letzten zwei Jahre mit Ausnahme einer Kurzzeitbehandlung unter akuten Zuständen und bis zu einem Maximum von 4 Wochen ; Insulineinsatz innerhalb von 3 Monaten vor dem ersten Studienbesuch war ein Ausschlusskriterium 27. Verwendung von Medikamenten, die einen Gewichtsverlust unterstützen sollen (innerhalb von 3 Monaten vor dem ersten Studienbesuch 28. Patienten, die innerhalb von 4 Wo. vor dem <i>Screening</i> eine langfristige (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) erhielten. - eine der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb von 2 Monaten vor dem ersten Studienbesuch: akuter Myokardinfarkt, Herzversagen entspr. NYHA Klasse III oder IV oder eine Durchblutungsstörung des Gehirns (Schlaganfall) - bekannte klinisch signifikante Abnormität der Magenentleerung (z. B. schwere diabetische Gastroparese oder eine Obstruktion des Magenausgangs) oder Erhalt einer Magen-Bypass-OP oder einer <i>restrictive bariatric surgery</i> - akute oder chronische Hepatitis, Zeichen oder Symptome anderer Lebererkrankungen oder ALT-Level ≥ 3 Mal so hoch wie das obere Limit des Referenzrahmens , bestimmt durch das Zentrallabor zum ersten Studienbesuch (Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber waren geeignet) - chronische Pankreatitis oder akute idiopathische Pankreatitis in der Anamnese oder Diagnose einer chronischen Pankreatitis innerhalb von 3 Monaten vor dem erste Studienbesuch - laut Zentrallabor ein Serumkreatinin $\geq 2,5$ mg/dL (männlich) oder $\geq 1,4$ mg/dL (weiblich) oder eine Kreatinin-Clearance < 60 mL/min zum ersten Studienbesuch - Zeichen einer signifikanten, endokrinen Abnormität aus Sicht des Prüfarztes - in der Familien- oder eigenen Anamnese eine Typ 2A oder Typ 2B multiple endokrine Neoplasie (MEN 2A oder 2B) bei Fehlen einer bekannt C-Zell-Hyperplasie - in der Familien- oder eigenen Anamnese eine medulläre C-Zell-Hyperplasie, fokale Hyperplasie, ein Karzinom (inkl. vereinzelt, familiäres oder teilweises MEN 2A oder 2B Syndrom) - ein Serum-Calcitonin ≥ 20 pg/mL nach Bestimmung durch das Zentrallabor - Zeichen einer signifikanten, aktiven Autoimmunabnormität (z. B. Lupus, RA) - jede andere Erkrankung, die hier nicht gelistet ist (z. B. Hypersensitivität), die aber eine Kontraindikation für den Einsatz von Dulaglutid, Metformin oder Liraglutid bedeutet - erhaltene Organtransplantation (ausgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Keratoplastik) - in der Anamnese ein aktives oder unbehandeltes Malignom oder in Remission von einem klinisch signifikanten Malignom (ausgenommen Basal- und Plattenepithelkarzinom, <i>in situ</i> Zervixkarzinom oder <i>in situ</i> Prostatakrebs) innerhalb von 5 Jahren vor dem ersten Studienbesuch - jede andere Auffälligkeit in der Anamnese (z. B. Alkohol- oder Drogenabusus oder psychiatrische Störung), die aus Sicht des Prüfarztes die Einhaltung des Studienprotokolls durch den Patienten gefährden würde - eine hämatologische Grunderkrankung, die Einfluss auf die Messung des HbA_{1c} haben kann (z. B. hämolytische Anämie oder Sichelzellerkrankheit) - Arbeitnehmer des von Eli Lilly - befinden sich derzeit in einer klinischen Studie(oder Abbruch innerhalb der letzten 30 Tage erfolgt), die den <i>Off-Label-Use</i> eines Prüfmedikaments oder Apparate oder in jede andere Form der medizinischen Forschung eingebunden, die mit der vorliegenden Studie medizinisch oder wissenschaftlich nicht kompatibel ist - vorheriges Fehlschlagen, Abbrechen, Abschließen oder Rückzug aus der vorliegenden Studie oder Randomisierung zu einer anderen Studie mit Dulaglutid
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch Studie, 62 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Dulaglutid: - initiierte Dosis von 1,5 mg einmal je Woche (stabil über die Dauer der Studie) - Verabreichung in vorgefüllten Spritzen zur s. c.-Verabreichung durch den Patienten als einzelne Dosis je Woche - begleitende Medikation: Metformin $\geq$ 1.500 mg/Tag Liraglutid: - initiierte Dosis von 0,6 mg/Tag, nach einer Woche Erhöhung der täglichen Dosis auf 1,2 mg/Tag, Erhöhung nach der folgenden Woche auf eine tägliche Dosis von 1,8 mg - Fertig-Pens zur Verabreichung (3 mL Inhalt) durch den Patienten in mehreren Dosen - begleitende Medikation: Metformin $\geq$ 1.500 mg/Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel (26 Wo.): - Veränderung des HbA_{1c} von Baseline bis Woche 26, bestimmt durch das Zentrallabor Sekundäre Ziele (8, 12, 26.Wo.): - Veränderung des HbA_{1c} von Baseline zu vor-definierten Zeitpunkten (Woche 8 und 12) - FPG (tatsächliche Werte und Veränderung von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten) 7-Punkt-SPMG-Profile (tatsächliche Werte und Veränderung von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten). Patienten füllten 2 Profile über einen Zeitraum von 24 h vor bestimmten Studienbesuchen durch - Veränderung in Körpergewicht und BMI von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten - Funktion der Beta-Zellen, bewertet nach HOMA 2-%B, bewertet und verglichen für beide

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen bei Baseline und zu vordefinierten Zeitpunkten • Anteil der Patienten, die den HbA_{1c} von < 7,0 % oder < 6,5 % zu vordefinierten Zeitpunkten erreicht haben • EQ-5D • IW-ADL • IW-SP • Erhebung aller unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Bezug zur Studienmediation (nach MedDRA) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Ereignisse, die zum Tod führten; Ereignisse, die zu einer anfänglichen oder verlängerten Krankenhausaufnahme führten; lebensgefährdende Ereignisse; Ereignisse, die zu anhaltender oder schwerwiegender Behinderung/Untauglichkeit führten; Ereignisse, die mit einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler assoziiert waren; oder Ereignisse, die aus einem anderen Grund durch den Prüfarzt als signifikant eingestuft wurden) • Vitalzeichen (systolische und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz) • EKGs • Laboruntersuchungen (Screening und Woche 26), vollständiges Blutbild, Urinanalyse, Albumin-/Kreatininwerte (Screening und Woche 26), Amylase, Lipase, Calcitonin (Baseline, Woche 12 und 26) und Lipide (Woche 0 und 26) • Dulaglutid ADA (Bewertung zu Baseline und Woche 26) • hypoglykämische Ereignisse • Entscheidung zu UEs von Interesse: besondere Ereignisse von besonderem Interesse wurden von unabhängigen Experten blind erhoben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine beschrieben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dulaglutid (1,5 mg) gegenüber Liraglutid (1,8 mg) mit einer Power von 90 % mussten 222 Studienteilnehmer je Arm die Studie abschließen Annahmen: 0-Unterschied im HbA_{1c} der beiden Gruppen; 0,4 %-ige Grenze der Nicht-Unterlegenheit, gemeinsame Standardabweichung (SD) von 1,3 % für die Veränderung von Baseline, 0,05 zweiseitiges Signifikanzniveau und 25 % Drop-Out Rate zu Woche 26
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Zwischenanalysen wurden für diese Studie weder geplant noch durchgeführt. Vorzeitiger Studienabbruch: • Patienten, die trotz vorliegender Ausschlusskriterien versehentlich in die Studie randomisiert wurden, konnten unter Voraussetzung des verantwortlichen medizinischen Direktors von Eli Lilly und dem Vorliegen folgender Kriterien in der Studie verbleiben: - aus Sicht des Prüfarztes und des klinischen Arztes von Eli Lilly keine Sicherheitsbedenken, die einen Verbleib in der Studie verbieten würden - das Studiendesign (inkl. Protokoll) erfordert Follow-Up-Daten der gesamten ITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- der klinische Arzt und der Prüfarzt entscheiden, dass es für den Patienten akzeptabel ist, weiter in der Studie zu verbleiben, unabhängig vom Erhalt des Prüfpräparats - Information an den Statistiker - Information des Patienten durch den Prüfarzt über die versehentliche, falsche Aufnahme • bei Abbruch der Einnahme der Studienmedikation soll der Patient zur Erhebung der <i>Follow-Up</i>-Daten in der Studie verbleiben • Abbruch der Einnahme des Studienmedikamentes: - nach Studienbeginn festgestellte oder entwickelte Kontraindikation - Entscheidung des Prüfarztes - neue Diagnose einer akuten oder chronischen Pankreatitis - neue Diagnose einer akuten Hepatitis oder bestätigter Laborabnormitäten der Leberwerte, die eine weitere Untersuchung erforderlich machen - veränderte Kreatinin-Clearance von < 60 mL/min - nach Randomisierung beobachtete erhöhte Calcitoninwerte - neue Diagnose einer C-Zell-Hyperplasie oder eines medullären Schilddrüsenkarzinoms • Abbruch der Studienteilnahme: - Feststellung oder Entwicklung eines Ausschlusskriteriums nach Aufnahme (ausgenommen entspr. der Liste oben) - Aufnahme des Patienten in eine andere klinische Studie mit einem Prüfpräparat oder Aufnahme in eine andere Art der medizinischen Forschung, die wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar war - eintretende Schwangerschaft während der Studie - initiieren eines nicht-Studien-relevanten GLP-1-Rezeptor und der Patient lehnt die Weiterinnahme dieses Medikamentes ab - Entwicklung eines Sicherheits-relevanten Ausschlusskriteriums - Stop der Studienteilnahme durch den pU aus medizinischen, Sicherheits-, regulatorischer oder anderen Gründen, die mit den anzuwendenden Gesetzen, Regularien oder GCP vereinbar ist
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computerrandomisierung über ein Interaktives <i>Voice Response</i> -System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata: • Länderzugehörigkeit • Baseline HbA_{1c}-Wert (≤ 8,5; > 8,5)
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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) <i>open-label</i> , keine Verblindung der Patienten gegenüber ihrer Therapie b) <i>open-label</i> , Prüfarzt war nicht verblindet; Erhebung von UEs von besonderem Interesse wurde von separaten Experten verblindet erhoben c) Es waren alle Personen, die die Zielgrößen bewertet haben verblindet. Verblindung durch IVRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Soweit im Einzelfall nicht anders vermerkt, wurden die Behandlungseffekte alle mit einem 2-seitigen Alpha-Level von 0,05 und einen zweiseitigen Konfidenzintervall von 95 % getestet. Primäres Ziel: • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) • Wiederholung des primären MMRM unter Verwendung der PP- und der <i>Completers</i>-Populationen zur Sensitivitätsanalyse • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Kovarianzanalyse (ANCOVA) Sekundäre Endpunkte: Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Kovarianzanalyse (ANCOVA) • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) Veränderungen der FPG • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) alle weiteren sekundären Ziele: • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Kovarianzanalyse (ANCOVA) Studienpopulationen: • <i>Intention-To-Treat</i> (ITT) ○ alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation ihres zugewiesenen Studienarms erhalten haben • <i>Per-Protocol</i> (PP) ○ alle Patienten der ITT, die die folgenden Kriterien erfüllten: ▪ keine wesentlichen Verletzungen des Studienprotokolls ▪ Abschluss der Behandlungsphase (26 Wochen, Studienbesuch 10) zur Bewertung des primären Zielkriteriums

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- waren bei mind. 75 % der Studienbesuche zu mind. 75 % compliant mit der Studienmedikation <i>Completers</i> - alle Patienten der ITT, die die Studie ohne Erhalt von Notfallmedikation für schwere, anhaltende Hyperglykämie und ohne Erhalt von alternativer antihyperglykämischer Medikation, auf die das Absetzen der Studienmedikation folgte, abgeschlossen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse - HbA_{1c}: - Geschlecht - Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) - Abstammung - Ethnizität - Landeszugehörigkeit - Dauer der Erkrankung T2DM - BMI zur Baseline - HbA_{1c} zur Baseline (≤ 8,5 % und > 8,5 %) Subgruppenanalyse - Gewicht: - Geschlecht - Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) - Abstammung - Ethnizität - Landeszugehörigkeit - Dauer der Erkrankung T2DM - BMI zur Baseline
-		
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 = 599 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 299 Kontrollgruppe Lira: n = 300 b) siehe a) c) n = 559 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 277 Kontrollgruppe Lira: n = 282
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 26 Wochen Studiendauer: Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 22 13 Unerwünschte Ereignisse 5 Entscheidung des Studienteilnehmers 2 <i>Lost-to-Follow-Up</i> 1 Protokollverletzungen 1 Entscheidung des Prüfarztes Kontrollgruppe Lira: n = 18 7 Unerwünschte Ereignisse 7 Entscheidung des Studienteilnehmers 3 <i>Lost-to-Follow-Up</i> 1 Entscheidung des Prüfarztes
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	- geplanter erster Patient: Juli 2012 - geplanter letzter Patient: Januar 2014 - tatsächlicher erster Patient: 20.07.2012 - tatsächlicher letzter Patient: 25.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder	Die Studie endete regulär.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminaselevel, ANCOVA: *Analysis Of Covariance*, BMI: *Body Mass Index*, Dula: Dulaglutid, dL: Deziliter, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D: EuroQoL 5 dimension, FPG: *Fasting Plasma Glucose*, GCP: *Good Clinical Practice*, GI: Gastrointestinaltrakt, GLP-1: *Glucagon-like Peptide-1*, HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, HOMA2-%B: *Homeostasis Model Assessment 2 of steady-state β -cell function*, IC: *Informed Consent*, ICD: *Informed Consent Document*, ITT: *Intention-To-Treat Population*, IVRS: *Interactive-Voice-Response System*, IW-ADL: *Impact of Weight on Activities of Daily Living*, IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*, Lira: Liraglutid, LOCF: *Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward*, MEN: *multiple endocrine neoplasia*, Met: Metformin, mg: Milligramm, min: Minute, mL: Milliliter, mmol: Millimol, MMRM: *Mixed-Model Repeated Measure*, NYHA: *New York Heart Association*, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, pg: Picogramm, PP: *Per-Protocol Population*, REML: *Restricted Maximum Likelihood*, SAP: *Statistical Analyses Plan*, SD: Standard Abweichung, SMBG: *7-Point Self-Monitored Blood Glucose*, T1DM: Typ 1 Diabetes Mellitus, T2DM: Typ 2 Diabetes Mellitus, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), V: Visit; WHO: *World Health Organization*, Wo.: Woche(n), z. B.: zum Beispiel

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

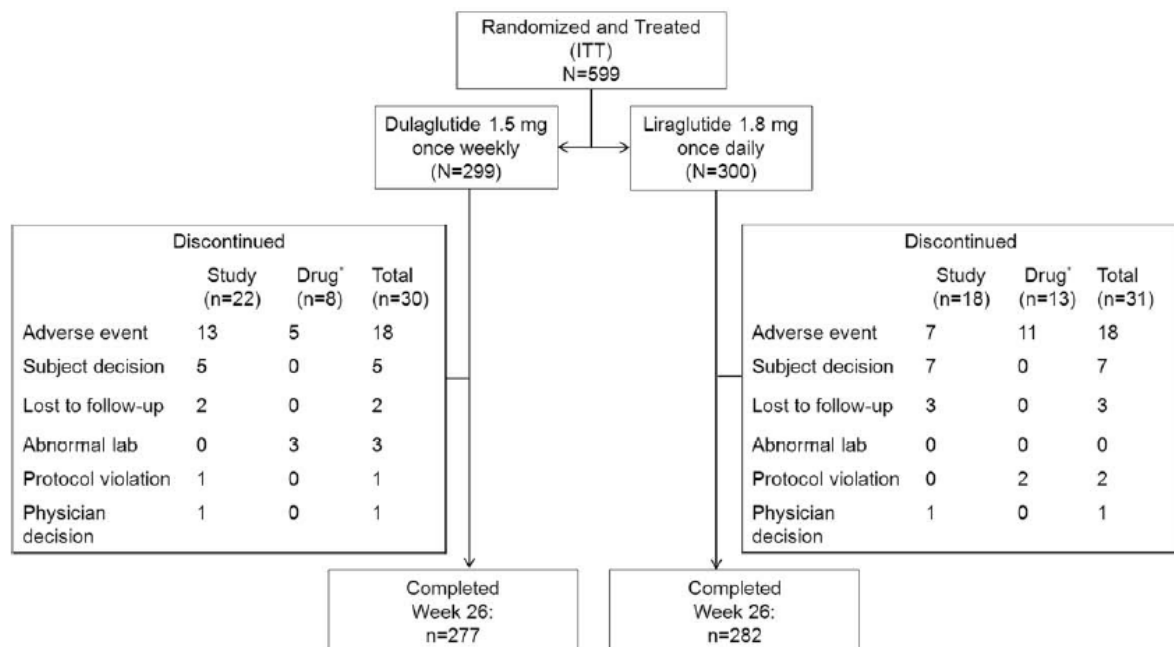


Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie AWARD-6

Eingeschlossene Studie – indirekte Vergleiche

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LEAD-2 (Nauck 2009) (NCT00318461) – indirekte Vergleiche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (26 Wo., 104 Wo.) Vergleich der Effektivität und Sicherheit der Kombination von Lira und Met gegenüber der Kombination von Glim und Met und Met als Monotherapie bei Diabetes Typ 2 Patienten über einen Zeitraum von 104 Wo. Dazu wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert nach 26 und 104 Wo. ermittelt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis 2 : 2 : 2 : 1 : 2 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: • 26 Wo. doppelt verblindet • danach 18 monatige Expansion <i>open-label</i> Studienhorizont: primär 26 Wo., verlängert 104 Wo. Design: parallel Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Studie wurde von 26 Wo. auf 104 Wo. ausgeweitet, um die Wirksamkeit und Sicherheit im Hinblick auf 104 Wo. zu prüfen.
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: Patienten mit T2DM die zuvor mit OAMs behandelt wurden.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 18 – 80 Jahre - HbA_{1c} 7,0 - 11,0 % (vorherige OAM-Therapie ≥3 Monate) oder 7,0 - 10,0 % (vorherige kombinierte OAM-Therapie ≥3 Monate) - BMI ≤ 40 kg/m² Ausschlusskriterien: - Einnahme von Insulin ab 3 Monate vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Gruppen <i>Screening/Lead-In:</i> • 3-wöchige Met Titration auf 2000 mg/d • danach 3-wöchige Erhaltung der Met Dosis Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. 2-3 wöchige Liraglutid Titration (bis zur Zieldosis, je nach Behandlungsgruppe in wöchentlichen 0,6 mg Schritten) 2-3 wöchige Glimepirid Titration - o Met 15000 mg/Tag - 2000 mg/d

		Lira 0,6 mg/d Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. - o Lira 0,6 mg/d - o Glim Placebo • Lira 1,2 mg/d Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. - o Lira 1,2 mg/d - o Glim Placebo • Lira 1,8 mg/d Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. - o Lira 1,8 mg/d - o Glim Placebo • Met-Mono Behandlungsphase: 0. - 26. Wo. - o Glim und Lira Placebo • Glim Behandlungsphase: 0. - 104. Wo. - O Glim 4 mg/d - O Lira Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Effektivität <u>Primäres Ziel, 26 Wo., 104 Wo.</u> • Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert <u>Sekundäre Ziele, 26 Wo., 104 Wo.</u> • Körpergewicht • FPG • 7-Point-Self-Monitored-Plasma-Glucose • Nüchtern-Glucagon • β-Zell-Funktion • Lipide • Blutdruck • Kardiovaskuläre Marker Sicherheit <u>Sekundäre Ziele, 104 Wo.</u> • Unerwünschte Ereignisse • Vitalzeichen • EKG • Ophthalmoskopie • Hämatologie • Urinanalyse • Hypoglykämie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• basierend auf dem Aufzeigen einer Veränderung von HbA_{1c} und Körpergewicht um 0,5 bzw. 3 %. • Angenommene SD für HbA_{1c} und Kovariable für Gewicht von 1,2 bzw. 3 % • 85 % kombinierte Power • Überlegenheit bzw. Nichtunterlegenheit bei 95 %KI < 0 %, Nichtunterlegenheit < 0,4 %

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalyse Nach 26 Wo., danach <i>open-label</i> Vorzeitiger Studienabbruch <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • Met Dosis < 1.500 mg/Tag > 2.000 mg/d • FPG >13,3 mmol/L nach Wo. 8 • FPG > 12,2 mmol/L nach Wo. 26 • FPG > 11,1 mmol/L nach Wo. 52 von • Wo. 52 bis Wo. 104 falls HbA_{1c}-Wert > 7,5 %
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Telefon- oder web-basierte Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata: • Vorhergehende Therapie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Übermittlung der Zuteilung • Telefon • Web Allocation Concelament Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Patienten wurden zufällig der niedrigsten Randomisierungsnummer zugeteilt. Aufnahme in die Studie Keine Angaben
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?	d) 26 Wo. verblindet, Verlängerung <i>open-label</i> e) 26 Wo. verblindet, Verlängerung <i>open-label</i> f) Keine Angaben Telefon- oder web-basierte Randomisierung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	es handelt sich um eine doppel-blind, doppel-dummy Studie (26 Wo.), danach <i>open-label</i>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel: Veränderung des HbA _{1c} -Wertes von Baseline • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA, mit Behandlung, Länderzugehörigkeit und vorhergehender Behandlung als fixierte Effekte und Baseline als Kovariable Sekundäre Ziele: • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA, mit Behandlung, Länderzugehörigkeit und vorhergehender Behandlung als fixierte Effekte und Baseline als Kovariable Studienpopulation <i>Intention-to-Treat</i> Population (ITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Medikation erhielten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben

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 = 1091 Interventionsgruppe 0,6 mg Lira: n = 242 Interventionsgruppe 1,2 mg Lira: n = 241 Interventionsgruppe 1,8 mg Lira: n = 242 Kontrollgruppe Glim: n = 244 Kontrollgruppe Met: n = 122 b) n = 880 Interventionsgruppe 0,6 mg Lira: n = 208 Interventionsgruppe 1,2 mg Lira: n = 197 Interventionsgruppe 1,8 mg Lira: n = 191 Kontrollgruppe Glim: n = 210 Kontrollgruppe Met: n = 74 c) n = 529 Interventionsgruppe 0,6 mg Lira: n = 130 Interventionsgruppe 1,2 mg Lira: n = 137 Interventionsgruppe 1,8 mg Lira: n = 118 Kontrollgruppe Glim: n = 113 Kontrollgruppe Metf: n = 31
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 104 Wochen Studiendauer: Interventionsgruppe 0,6 mg Lira: n = 242 • 21 unerwünschte Ereignisse • 47 ineffektive Therapie • 9 keine Einwilligung • 11 andere • 24 keine Extension Interventionsgruppe 1,2 mg Lira: n = 241 • 30 unerwünschte Ereignisse • 32 ineffektive Therapie • 8 keine Einwilligung • 14 andere • 19 keine Extension Interventionsgruppe 1,8 mg Lira: n = 242 • 34 unerwünschte Ereignisse • 45 ineffektive Therapie • 6 keine Einwilligung • 22 andere • 17 keine Extension Interventionsgruppe Glim: n = 244 • 14 unerwünschte Ereignisse • 53 ineffektive Therapie • 9 keine Einwilligung • 26 andere • 27 keine Extension Interventionsgruppe Met: n = 122 • 3 unerwünschte Ereignisse • 51 ineffektive Therapie • 6 keine Einwilligung

		• 17 andere • 13 keine Extension
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär. Jedoch wurde der erste Teil der Studie weitergeführt und auf 104 Wo. ausgeweitet.
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: <i>Analysis Of Covariance</i>, BMI: <i>Body Mass Index</i>, d: <i>day</i>, Dula: Dulaglutid, EKG: Elektrokardiogramm, FPG: <i>Fasting Blood Glucose</i>, Glim: Glimepirid, HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, ITT: <i>Intention-to-Treat Population</i>, KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm, Lira: Liraglutid, L: Liter, LOCF: <i>Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward</i>, Met: Metformin, m: Meter, mg: Milligramm, ml: Milliliter, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, pg: Picogramm, SD: Standard Abweichung, T2DM: Typ 2 Diabetes Mellitus, Wo.: Woche(n)		

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

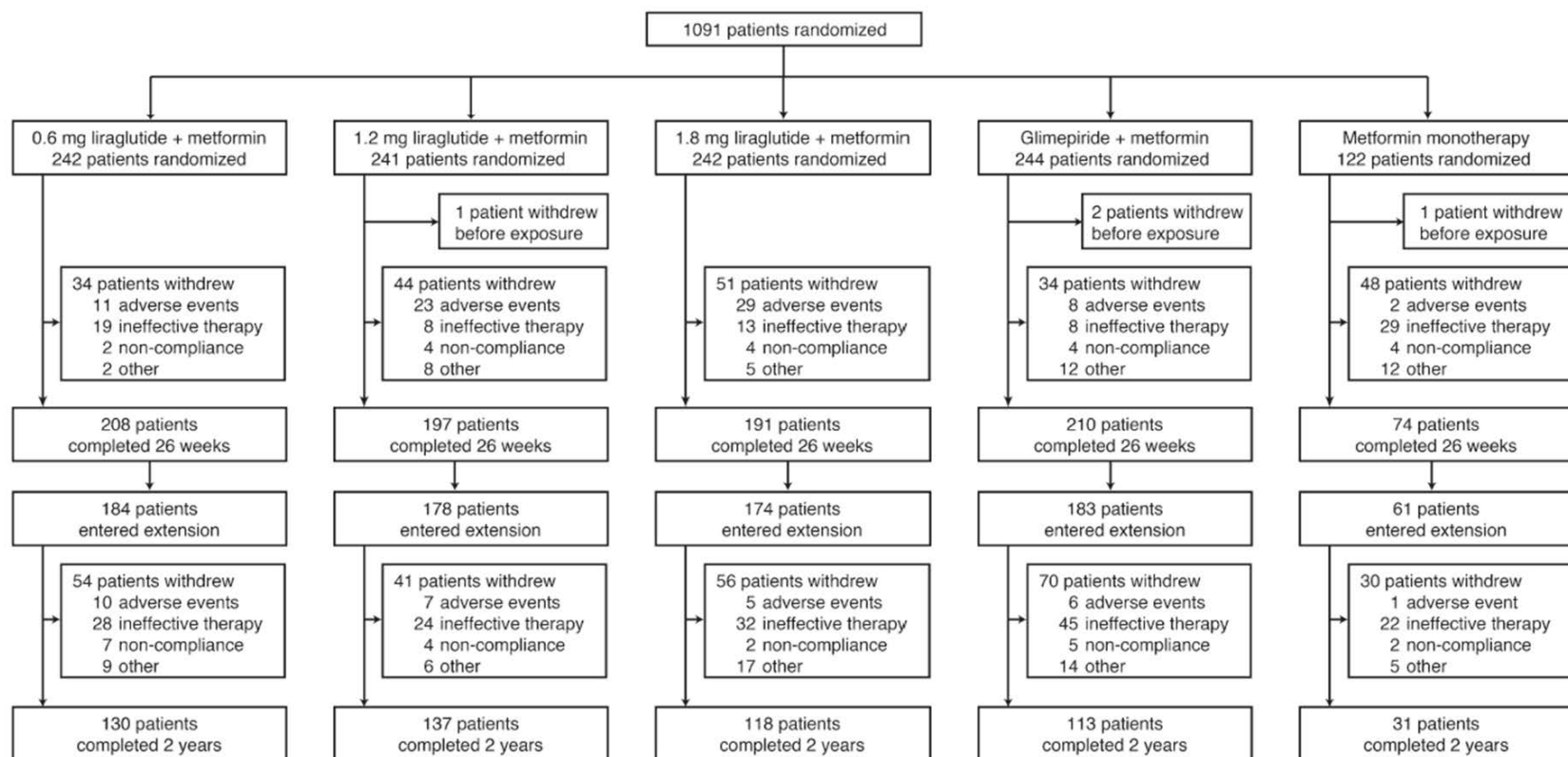


Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie LEAD-2 (Nauck 2009)

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 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie H9X-MC-GBDF

Studie: H9X-MC-GBDF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (87)	A
Studienbericht (20)	B
Registerbericht (76)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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. *Overall Study Design and Plan: Description*
 B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*
 C Abschnitt: *Study Design*

1.

für randomisierte Studien: 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. *Overall Study Design and Plan: Description*
 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.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)
☒ 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*, 9.6. *Blinding*B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Overall Study Design and Plan: Description*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
☐ ja ☐ unklar ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**
☒ ja ☐ unklar ☐ nein
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7: *Investigational Plan*, 7.1. *Summary of Study Design*
A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.6. *Blinding*B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Overall Study Design and Plan: Description*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:
☒ 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*, 9.6. *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: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**
☒ ja ☐ unklar ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
☒ ja ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Gestützt wird diese Angabe durch Konsistenz der Angaben in A, B und C, die Übereinstimmung von Angaben im Methoden- und Ergebnisteil von B, sowie die Angaben zur Fallzahlplanung, die mit der tatsächlichen Fallzahl übereinstimmen.

Weiterhin werden Endpunkte berichtet, die für klinische Studien etabliert sind. Die meisten Endpunkte sind quantifizierbare Messwerte (HbA_{1c}, Gewicht) oder werden über quantifizierbare Messwerte definiert (Hypoglykämien, Definition nach *Cut-Off* Werten für die Blutglukose) bzw. durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige bestätigt (einschließlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse). Zur Vermeidung möglicher Verzerrung wurde das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und es wurden SMBG-Profile erstellt und 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.
B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Morbidität – Blutzuckerkontrolle - HbA_{1c}: Veränderung des HbA_{1c} zur Baseline
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*, 9.6. *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:

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. Das Ausmaß der „Langzeit-“ Blutzuckerkontrolle reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. In beiden 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). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist der HbA_{1c} ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektionstraining geschult.

Endpunkt: Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges

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*, 9.6. *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:

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 beiden 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). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem sind Körpergewicht und Bauchumfang Messwerte, der frei von Subjektivität erhoben werden können.

Endpunkt: Morbidität – Kardiovaskuläre 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*, 9.6. *Blinding*

A Abschnitt 10: *Efficacy, Health Outcome/Quality of Life Measures, Safety Evaluations, Sample Collection and Testing (Standard Laboratory Testing, Stored, and Banked Samples), and Appropriateness of*

Measurements, 10.3.1.3. *Adjudication of Designated Adverse Events*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.5: *Efficacy and Safety Variables*, 9.5.1.2.1.5. *Adjudication of Designated Adverse Events*

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:

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.

Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzversagen, die Koronararterien 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 Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Morbidität – Zerebrovaskuläre 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*, 9.6. *Blinding*
A Abschnitt 10: *Efficacy, Health Outcome/Quality of Life Measures, Safety Evaluations, Sample Collection and Testing (Standard Laboratory Testing, Stored, and Banked Samples), and Appropriateness of Measurements*, 10.3.1.3. *Adjudication of Designated Adverse Events*
B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*
B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*
B Abschnitt 9.5: *Efficacy and Safety Variables*, 9.5.1.2.1.5. *Adjudication of Designated Adverse Events*
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:

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. 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 Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse 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*, 9.6. *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 ☐ neinAngaben 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. Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Ereignisse wurden unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der definierten MedDRA Kodierung gemäß *System Organ Class, High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben). In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 Dimensions*)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.3. *Method of Assignment to Treatment*A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.6. *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 ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben 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:

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 beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living/Impact of Weight on Activities on Self-Perception)**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*, 9.6. *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:

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 beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS (*Low Blood Sugar Survey*)

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*, 9.6. *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:

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 beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien

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*, 9.6. *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:

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. Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert. 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. Außerdem wurden zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet. Darüber hinaus wurden die Patienten außer zu Diät und Lebensstil insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen**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*, 9.6. *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:

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. Ereignisse, die im Rahmen des Endpunkts Sicherheit/Nebenwirkungen auftraten wurden systematisch erfasst und unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der durch MedDRA festgelegten Terme gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben). In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektionstraining geschult.

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED)“ (Arechavaleta 2011)

Studie: „ A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED) “

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Registerbericht (90)	A
Publikation (3)	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B Abschnitt: *Study Design*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B Abschnitt: *Study Design*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter.

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

☐ ja ☒ nein

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

A, B

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Morbidität – Blutzuckerkontrolle - HbA_{1c}

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

B Abschnitt: *Statistical analyses, Efficacy*

Begründung: Es wurden sowohl die *Per-Protocol* (PP) Population, als auch das *full analyses set* (FAS) hinsichtlich des Endpunktes ausgewertet, nicht aber die *intention to treat* (ITT) Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

B Abschnitt: *Results, Efficacy*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

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

☐ ja ☒ nein

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

A, B

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und eine Publikation (Arechavaleta 2011) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden. Außerdem wurden die *Per-Protocol* (PP) Population und das *full analysis set* (FAS) hinsichtlich des Endpunktes ausgewertet, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen ist.

Endpunkt: Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:B Abschnitt: *Statistical analyses, Safety and Tolerability*

Begründung: Es wurde nur die PP-Poluation ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ **ja** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und eine Publikation (Arechavaleta 2011) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden. Außerdem wurde die *Per-Protocol* (PP) Population hinsichtlich des Endpunktes ausgewertet, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen ist.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja☐ unklar☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja☐ unklar☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:B Abschnitt: *Statistical analyses, Safety and Tolerability***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja☒ unklar☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und eine Publikation (Arechavaleta 2011) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:B Abschnitt: *Statistical analyses***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ **ja**☒ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ **ja**☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

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

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und eine Publikation (Arechavaleta 2011) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Bewertung zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus“ (Nauck 2007, Seck 2010)

Studie: „An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus“

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Registerbericht ^a (94)	A
Publikation (4)	B
Publikation (5)	C
a: Im Registerbericht findet sich überdies ein Verweis auf eine post-hoc Analyse, die in diesem Dokument keine Berücksichtigung findet.	

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

C Abschnitt: *Study Design*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

C: Abschnitt: *Study Design*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C Abschnitt: *Study Design*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ nein

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

A, B, C

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag, sowie zwei Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Morbidität – Blutzuckerkontrolle - HbA_{1c}

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B Abschnitt: *Statistical analyses*

C Abschnitt: *Statistical analyses*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

B Abschnitt: *Results, Efficacy*

C Abschnitt: *Results, Efficacy*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

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

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes und des Bauchumfanges**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B Abschnitt: *Statistical analyses*

C Abschnitt: *Statistical analyses*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

C Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:B Abschnitt: *Statistical analyses*C Abschnitt: *Statistical analyses***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*C Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:B Abschnitt: *Statistical analyses*C Abschnitt: *Statistical analyses***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*C Abschnitt: *Results, Safety and Tolerability*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

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

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studie Dritter.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da nur der Registereintrag und zwei Publikationen (Nauck 2007 und Seck 2010) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „Efficacy and Safety of Albiglutid in Treatment of Type 2 Diabetes “ (Ahrén 2014)

Studie: „Harmony 3“

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Registerbericht (96)	A
Publikation (6)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B Abschnitt: *Study Design*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

Behandelte bzw. weiterbehandelte Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

1. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

☐ ja ☒ nein

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

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Morbidität – Blutzuckerkontrolle - HbA_{1c}****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Population Description*B Abschnitt: *Statistical Methods***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results*

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ nein

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

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Population Description*

B Abschnitt: *Statistical Methods*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results*

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Population Description*

B Abschnitt: *Statistical Methods*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results*

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ ja ☒ nein

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

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Population Description*

B Abschnitt: *Statistical Methods*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results*

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ ja ☒ nein

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

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnten die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie H9X-MC-GBDE

Studie: H9X-MC-GBDE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (88)	A
Studienbericht (70)	B
Registerbericht (80)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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. *Overall Study Design and Plan: Description*
 B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*
 C Abschnitt: *Study Design*

1.

für randomisierte Studien: 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. *Overall Study Design and Plan: Description*
 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.

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

☐ 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*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Overall Study Design and Plan: Description*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

Begründung: Es fand keine Verdeckung der Gruppenzuteilung statt, die Patienten wussten zu jedem Zeitpunkt um ihre Gruppenzugehörigkeit.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7: *Investigational Plan*, 7.1. *Summary of Study Design*

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Overall Study Design and Plan: Description*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verdeckung der Gruppenzuteilung statt, die Patienten wussten zu jedem Zeitpunkt um ihre Gruppenzugehörigkeit.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential der Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und die Abwesenheit sonstiger Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, mildern die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung ab.

Gestützt werden diese Angaben durch Konsistenz der Angaben in A, B und C, die Übereinstimmung von Angaben im Methoden- und Ergebnisteil von B, sowie die Angaben zur Fallzahlplanung, die mit der tatsächlichen Fallzahl übereinstimmen.

Weiterhin werden Endpunkte berichtet, die für klinische Studien etabliert sind, und die meisten Endpunkte sind quantifizierbare Messwerte (HbA_{1c}, Gewicht) oder werden über solche Messwerte definiert (Hypoglykämien, Definition nach *Cut-Off* Werten für die Blutglukose) bzw. durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige bestätigt (einschließlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse). Zur Vermeidung möglicher Verzerrung wurde das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und 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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Morbidität – Blutzuckerkontrolle - HbA_{1c}

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*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben 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:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* (vs. aktive Vergleichssubstanz) Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Verschiedene Aspekte mildern das, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrungspotenzial ab. Das Ausmaß der „Langzeit-“ Blutzuckerkontrolle reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist HbA_{1c} ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektionstraining geschult.

Endpunkt: Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)**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*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

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:

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Verschiedene Aspekte mildern das, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrungspotenzial ab. In beiden 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). Fehlende Werte

wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem sind Körpergewicht und Körpergröße Messwerte, die frei von Subjektivität erhoben werden können.

Endpunkt: Morbidität – Kardiovaskuläre 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*, 9.6. *Blinding*

A Abschnitt 10: *Efficacy, Health Outcome/Quality of Life Measures, Safety Evaluations, Sample Collection and Testing and Appropriateness of*

Measurements, 10.3.1.5. *Adverse Events of Interest: Cardiovascular Events*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.5: *Efficacy and Safety Variables*, 9.5.1.3.1.5. *Adverse Event of Interest: Cardiovascular Events*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung der Endpunkterheber hinsichtlich der Behandlungen statt. Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und Todesfälle wurden jedoch von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* (vs. aktive Vergleichssubstanz) Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Um die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung abzumildern, wurden nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzversagen, die koronar-Arterie-betreffende Interventionen) und Todesfälle 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 Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Morbidität – Zerebrovaskuläre 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*, 9.6. *Blinding*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen statt. Zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse, wie Schlaganfall oder transiente ischämische Ereignisse, wurden jedoch von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigen Komitee bestätigt.

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 ☐ neinAngaben 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:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* (vs. aktive Vergleichssubstanz) Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als niedrig eingestuft.Um die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung abzumildern, wurden zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse, wie Schlaganfall oder ein transientes ischämisches Ereignis, 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 Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Morbidität –Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.3. *Method of Assignment to Treatment*A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.6. *Blinding*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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:

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* (vs. aktive Vergleichssubstanz) Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Um die, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrung abzumildern, wurden vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Ereignisse unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der definierten MedDRA Kodierung gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben). In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 Dimensions*)

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*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

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:

A, B, C

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte in offenen Studien ist anzunehmen.

Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IW-ADL/-SP (*Impact of Weight on Activities of Daily Living/on Self-Perception*)**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*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

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 ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben 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:

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte in offenen Studien ist anzunehmen.

Verschiedene Aspekte mildern aber das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.3. *Method of Assignment to Treatment*A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.6. *Blinding*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

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:

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* (vs. aktiver Vergleichssubstanz) Designs und des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotential dieses Endpunkts als niedrig eingestuft.

Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Verschiedene weitere Aspekte mildern das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile wurden erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet. Darüber hinaus wurden die Patienten außer zu Diät und Lebensstil insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen

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*, 9.6. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.7. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt, lediglich die Dosierung innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe war verblindet.

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:

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Ungeachtet des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Um die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung abzumildern, wurden Ereignisse, die im Rahmen des Endpunkts Sicherheit/Nebenwirkungen auftraten und systematisch erfasst wurden, unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der durch MedDRA festgelegten Terme gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben). In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der

Ergebnisse fand wie geplant statt. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektionstraining geschult.

Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie „LEAD-2“ (Nauck 2009, Nauck 2013)

Studie: „LEAD-2“

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Registerbericht ^a (94)	A
Publikation (7)	B
Publikation ^b (101)	C
a: Im Registerbericht finden sich Verweise auf weitere Publikationen, die aber keine, für den indirekten Vergleich nutzbare, Evidenz enthalten und daher nicht berücksichtigt werden.	
b: Nauck 2013 beschreibt die 104 wöchige Verlängerung (<i>open-label</i>), deren Ergebnisse nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt worden sind. Teilweise sind aber auch Informationen zur Organisation der Studie aus dieser Publikation zu entnehmen.	

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

C *Materials and Methods*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

C *Materials and Methods*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

C *Materials and Methods*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die ersten 26 Wochen der Studie waren doppelt-verblindet.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Es handelt sich um eine doppelt-verblindete Studie.4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Datenquelle eingeschränkt, da Studie Dritter.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen Publikation und Registerbericht.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009 und Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Morbidität – Blutzuckerkontrolle - HbA_{1c}****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die ersten 26 Wochen der Studie waren doppelt verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Abschnitt: *Statistical analysis*

C Abschnitt: *Statistical analysis***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results, Efficacy*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

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

Begründung: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen Publikation und Registerbericht.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009 und Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die ersten 26 Wochen der Studie waren doppelt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B Abschnitt: *Statistical analysis*

C Abschnitt: *Statistical analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results, Efficacy*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen Publikation und Registerbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009 und Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt: *Study Design*B Abschnitt: *Research Design and Methods*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die ersten 26 Wochen der Studie waren doppelt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:B Abschnitt: *Statistical analysis*C Abschnitt: *Statistical analysis*

Begründung: Die Publikationen enthalten keine Informationen darüber, welche Population für die Analyse der Sicherheits-Endpunkte herangezogen wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt: *Outcome Measures*B Abschnitt: *Results, Safety*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen Publikation und Registerbericht.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009 und Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

Endpunkt: Morbidität – Sicherheit/Nebenwirkungen**2. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt: *Study Design*

B Abschnitt: *Research Design and Methods*

Begründung: Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die ersten 26 Wochen der Studie waren doppelt verblindet.**3. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Abschnitt: *Statistical analysis*

C Abschnitt: *Statistical analysis*

Begründung: Die Publikationen enthalten keine Informationen darüber, welche Population für die Analyse der Sicherheits-Endpunkte herangezogen wurde.**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt: *Outcome Measures*

B Abschnitt: *Results, Safety*

Begründung: Datenquellen eingeschränkt, da Studien Dritter.

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

☐ ja ☒ nein

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

A, B, C

Begründung: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen Publikation und Registerbericht.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Studie Dritter handelt und nur der Registereintrag sowie zwei Publikationen (Nauck 2009 und Nauck 2013) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
