Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.01.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **11**
Abkürzungsverzeichnis **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 47
4.2.1 Fragestellung 47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 52
4.2.3 Informationsbeschaffung 55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 56
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 65
4.2.5.3 Meta-Analysen 89
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 99
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 99
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 111
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 115
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 117
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 131
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 133
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 136
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 256
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 269
4.3.2 Weitere Unterlagen 295

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 295
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 295
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 295
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 307
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 310
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 312
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 312
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 327
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 329
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT 333
4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT 333
4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 367
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 367
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 367
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 367
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 368
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 368
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 369
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 369
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 370
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 370
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 370
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 370
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 371
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 372
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 378
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 378
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 381
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 393
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 394
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 394
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 395
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 395
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 396
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 398
4.7 Referenzliste 399
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 407
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 421

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 427
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 433
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 442
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 461

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid 20

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 22

Tabelle 4-3: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert 32

Tabelle 4-4: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität - Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % 34

Tabelle 4-5: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Veränderung des Körpergewichtes 36

Tabelle 4-6: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien 38

Tabelle 4-7: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen 40

Tabelle 4-8: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens 42

Tabelle 4-9: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid 50

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 52

Tabelle 4-11: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage 63

Tabelle 4-12: Übersicht der Analyseansätze für dichotome Endpunkte 69

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I) 121

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II) 122

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III) 123

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV) 124

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I) 134

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II) 135

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 137

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ 141

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

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 145

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert – Studienabbrüche aufgrund „fehlender Wirksamkeit (*lack of efficacy*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“ 154

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)“ 165

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität“ 174

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Zerebrovaskuläre Morbidität“ 179

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Zerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zerebrovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität“ 184

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 dimensions*)“ 192

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 dimensions*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 dimensions*)“aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/on Self-Perception*)“ 210

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials „APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/on Self-Perception*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/on Self-Perception*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „LBSS (*Low Blood Sugar Survey*)“ 216

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials „LBSS (Low Blood Sugar Survey)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „LBSS (*Low Blood Sugar Survey*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Tabelle 4–61: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“ 222

Tabelle 4–62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232

Tabelle 4–66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert“ 258

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen europäische, nicht europäische Länder 259

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen < mediane Dauer und ≥ mediane Dauer der Erkrankung 260

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert BMI < medianer BMI und ≥ medianer BMI 261

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zur Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Mono OAM, ≥ 2 OAM zum Screening Zeitpunkt 262

Tabelle 4–71: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ 265

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Veränderung des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen europäische, nicht europäische Länder 266

Tabelle 4-73:Ergebnisse für „Veränderung des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen < mediane Dauer und ≥ mediane Dauer der Erkrankung 267

Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 303

Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310

Tabelle 4-77: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311

Tabelle 4-78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 313

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I) ... 318
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II) ... 319
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III) ... 320
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV) ... 321
Tabelle 4-84: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 327
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I) ... 330
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II) ... 331
Tabelle 4-87: Überblick über indirekte Vergleiche ... 332
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 333
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert“ ... 333
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“ ... 334
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 334
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT für indirekte Vergleiche ... 336
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche ... 337
Tabelle 4-94: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ ... 340
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 7 % bzw. ≤ 7 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 341
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 343
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – „Veränderung des Körpergewichtes“ ... 343
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Veränderung des Körpergewichtes“ ... 344
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Körpergewichtes“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 344
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderung des Körpergewichtes“aus RCT für indirekte Vergleiche ... 346

Tabelle 4-101: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Veränderung des Körpergewichtes“ ... 349
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 351
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – „Sicherheit/Nebenwirkungen“ ... 351
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“ ... 352
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 353
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Hypoglykämien“ aus RCT für indirekte Vergleiche ... 355
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT für indirekte Vergleiche ... 358
Tabelle 4-108: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Hypoglykämien“ ... 363
Tabelle 4-109: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ ... 365
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 368
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 368
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 369
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 370
Tabelle 4-114: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT ... 374
Tabelle 4-115: Einstufung der Beleglage ... 380
Tabelle 4-116: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert ... 388
Tabelle 4-117: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % ... 388
Tabelle 4-118: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität - Veränderung des Körpergewichtes ... 389
Tabelle 4-119: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien ... 389
Tabelle 4-120: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen ... 390
Tabelle 4-121: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens ... 391
Tabelle 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 393
Tabelle 4-123: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien ... 398
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDB ... 442
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LAPTOP (Janka 2005) ... 456

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDB 462
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAPTOP (Janka 2005) 478

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 138

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 152

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 163

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 172

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 177

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 182

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 190

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 208

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 214

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 220

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 255

Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche 308

Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche..... 309

Abbildung 4-16: Überblick der Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator „Insulin glargin + Glimepirid + Metformin“ – Woche 26 (bzw. Woche 24) 332

Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie H9X-MC-GBDB..... 455

Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie LAPTOP 460

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlussgrund
Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Transaminase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Analysis of Covariance
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire
ARD	Absolute Risikodifferenz
AWARD-2	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-2
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal unterstützte Orale Therapie
bzw.	beziehungsweise
CEC	Clinical Event Classification
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CKD	Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CMH	Cochrane Mantel Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
d	Day
DEGS	Studie zur Gesunheit Erwachsener in Deutschland
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Abkürzung	Bedeutung
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
DPP-4-Inhibitoren	Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4
Dula	Dulaglutid
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eCRFs	Electronic Case Report Forms
ED	Einzeldosis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	The European Quality of Life - 5 Dimensions
ET	Early Termination
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FBG	Fasting Blood Glucose (Nüchternblutglukose)
FDA	Food and Drug Administration
FSG	Fasting Serum Glucose (Nüchternserumglukose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
Glar	Glargin
Glim	Glimepirid
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA_{1c}	glykiertes Hämoglobin
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 für die Teilnahme an einer

Abkürzung	Bedeutung
	klinischen Studie)
ICD	Informed Consent Document (Dokument der Einverständniserklärung)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
IVRS	Interactive-Voice-Response System (Sprachdialogsystem)
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	Liter
LAPTOP	Lantus + Amaryl + metformin vs. premixed insulin in Patients with Type-2 diabetes mellitus after failing Oral treatment Pathways
LBSS	Low Blood Sugar Survey
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
Met	Metformin
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-Model Repeated Measure
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertsdifferenz
N	Anzahl der Beobachtungen
n. b.	nicht berechenbar
NEC	Not Elsewhere Classified
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
OAM	Orale Antihyperglykämische Medikamente
OR	Odds Ratio (Chancen- oder Quotenverhältnis)
Peto-OR	Peto Odds Ratio
pg	Picogramm
PP-Population	Per-Protocol Population
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Terms
q. d.	1x täglich
q. wk.	1x wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RET	Rearranged During Transfection
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	Relatives Risiko
RS	Randomisierte Population
s. c.	subkutan
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose (Blutglukoseselbstkontrolle)
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (nach MeDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
tgl.	Täglich
TOS	The Obesity Society
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States
V	Visite
VADT	Veteran Affairs Diabetes Trial
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Wochen
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	ZVT

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 und Glimepirid wird basierend auf einem indirekten Vergleich ein ***geringer Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Humaninsulin (hier: *premixed* Insulin 70:30) mit oder ohne Metformin festgestellt.

Der Zusatznutzen zeigte 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 (0,75 mg/1,5 mg) in Kombination mit Metformin und Glimepirid.

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

Dabei kam es unter der Behandlung mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (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.

Im Vergleich zu einer Therapie mit *premixed*-Insulin (ZVT) konnte Dulaglutid den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie signifikant reduzieren.

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

Neben den Ergebnissen zum medizinischen Zusatznutzen werden ebenfalls Ergebnisse zum medizinischen Nutzen aus direkter Evidenz abgeleitet. Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber Insulin glargin (jeweils in Kombination mit Metformin und Glimepirid) sind konsistent zu den Ergebnissen des indirekten Vergleiches. Auch hier zeigt sich eine bessere HbA_{1c}-Reduktion bei gleichzeitiger Reduktion des Körpergewichtes und Verminderung der Hypoglykämierate. Im direkten Vergleich wurden kombinierte Endpunkte, wie zum Beispiel HbA_{1c}-Werte < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme, unter Dulaglutid häufiger erreicht als unter Insulin glargin.

In Kombination mit einer Hintergrundtherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff werden mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) sowohl gegenüber der ZVT als auch im Vergleich zu Insulin glargin häufiger patientenrelevante Therapieziele, die den Vorgaben der NVL entsprechen, erreicht.

Fragestellung

Es soll der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gem. § 35a SGB V von Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zur Anwendung bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) (nach *World Health Organization* (WHO) Diagnosekriterien), die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit glukosesenkenden Mitteln keine ausreichende Blutglukosekontrolle erreichen, bewertet werden.

Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber der ZVT Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist (1)) in der Indikation Typ 2 Diabetes mellitus wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, da keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung stand.

In der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie LAPTOP (Janka 2005) wurde Humaninsulin in Form von *premixed*-Insulin 30/70 (30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin) mit einer Kombination von Insulin glargin plus Metformin plus Glimepirid verglichen. Einschlusskriterium für die Studie war eine vorangegangene Sulfonylharnstoff-plus-Metformintherapie mit nicht ausreichender glykämischer Kontrolle (2). Nachfolgend wird aus diesem Grund *premixed*-Insulin 30/70 als ZVT aufgeführt (3).

Die Bewertung erfolgt in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *Sicherheit/Nebenwirkungen* auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trails*, 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 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 fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) **Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} *Composite Endpoints*** (Erreichen eines $HbA_{1c} < 7$ % im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes) **Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)** **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	
	***The European Quality of Life - 5 Dimensions* (EQ-5D/VAS)** ***Ability to Perform Physical Activities of Daily Living* (APPADL)/ *Impact of Weight on Self-Perception* (IW-SP)** ***Low Blood Sugar Survey* (LBSS)**
Sicherheit/Nebenwirkungen	
	Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien) jeweils dargestellt als Anzahl 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** **Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse** **Pankreas 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 *SOC Erkrankungen des Nervensystems*

Nutzendimension	Endpunkte
# Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Erkrankungen des vaskulären Systems, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet.	
APPADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*; BMI: *Body Mass Index*; EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*; SOC: *System Organ Class*; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: *Visual Analog Scale*	

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien mit 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 in den *Cochrane*-Datenbanken durchgeführt.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, 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 mg/1,5 mg/Woche) und zwei oralen Antidiabetika
E3	Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung Metformin und Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam)
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, *Case Reports*
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

* Im Gegensatz zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mussten Studien für indirekte Vergleiche den entsprechenden Brückenkomparator – Insulin glargin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff – als Intervention aufweisen.

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

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; ggf.: gegebenenfalls; RCT: *Randomized Controlled Trial* (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: *Wolrd Health Organization*

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, Studienbericht und Publikation, sofern verfügbar. Für die herangezogene Studie mit der Intervention Dulaglutid traf dies zu, für die genutzte Studie der Vergleichstherapie wurden Registerbericht und Publikation verwendet, da Studienprotokoll und –bericht 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, 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 der Studie H9X-MC-GBDB bzw. AWARD-2 (*Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-2*) wurde eine Studie mit Dulaglutid, mit der Studie LAPTOP (Janka 2005) eine Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 wird 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

2. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

3. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Verringerung der Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts, BMI können beispielsweise als geringer Zusatznutzen betrachtet werden.

4. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

5. Es ist kein Zusatznutzen belegt.

6. Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf der Grundlage eines indirekten Vergleichs zwischen zwei Studien erfolgte.

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

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt anhand des *Odds Ratio* (OR), des relativen Risikos (RR) und der absoluten Risikodifferenz (ARD) dargestellt. Bei Ereignishäufigkeiten ≤ 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 Studie AWARD-2 (H9X-MC-GBDB) in der Kombinationstherapie mit Metformin und Glimeperid gegenüber Insulin glargin (Abschnitt 4.3.1) evidenzbasiert dargelegt.

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsgebiet ist die pivotale Studie AWARD-2 (H9X-MC-GBDB) mit dazugehörigem Studienprotokoll und Studienbericht und für die Bewertung im Vergleich zu *premixed*-Insulin die Studie LAPTOP (Janka 2005) mit Registerbericht und Publikation (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 mit glukosesenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutglukosekontrolle - hier in der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika – beschreibt das Anwendungsgebiet für diese Therapiekombination.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen basieren auf einer direkt vergleichenden RCT. AWARD-2 vergleicht Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg pro Woche in Kombination mit Metformin und Glimepirid (im weiteren Dokument als Dulaglutid 0,75 mg-Arm bzw. Dulaglutid 1,5 mg-Arm bezeichnet) mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid (im weiteren Dokument als Insulin glargin-Arm bezeichnet).

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) in Kombination mit Metformin und Glimepirid mit der durch den G-BA vorgegebenen ZVT: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) (1). Die Bewertungsgrundlage entspricht der Evidenzstufe Ib (§ 35a Absatz 1 SGB V).

In beiden Studien wurde Insulin auf Grundlage gemessener Nüchternglukosewerte titriert („*forced treat-to-target*“). Dabei ergab sich für die Insulin glargin Behandlungsgruppen eine nach Eskalationsschritten/Eskalationsfrequenz, Insulinstartdosis und mittlerer Tagesdosis insgesamt vergleichbare Dosisanpassung. In beiden Studien war das Titrationsziel für die Insulindosierung von Insulin glargin und *premixed*-Insulin ein Nüchternblutglukosewert von 100 mg/dL (Titrationsalgorithmen dargestellt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Anhang 4-E).

Es ist daher davon auszugehen, dass die Studie LAPTOP (Janka 2005) mit dem Brückenkomparator Insulin glargin für einen adjustierten indirekten Vergleich zur Bewertung der Ergebnisse von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid (AWARD-2) geeignet ist.

In der Studie AWARD-2 wurden keine Endpunkte erhoben, die der *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte keine Angaben, die eine Einordnung in die Nutzendimension *Mortalität* zuließen. Ein indirekter Vergleich war in Bezug auf diese Nutzendimension nicht möglich.

Die *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem $HbA_{1c} \leq 7$ % bzw. < 7 % (LAPTOP Studie und AWARD-2 Sensitivitätsanalyse) und der Veränderungen des Körpergewichtes in beiden Studien operationalisiert. Die Anteile der Patienten mit $HbA_{1c} \leq 6{,}5$ % und die HbA_{1c} - *Composite* Endpoints entsprechend der gleichzeitigen Berücksichtigung von Hypoglykämien und Gewichtsveränderung wurden in der Studie AWARD-2 operationalisiert, die Studie LAPTOP (Janka 2005) berücksichtigte diese Endpunkte hingegen nicht.

Die *Lebensqualität* wurde in der Studie AWARD-2 anhand des EQ-5D, APPADL, IW-SP und LBSS operationalisiert. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte 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 beiden Studien anhand der Endpunkte Hypoglykämien, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) und Studienabbrüche wegen UE/Tod. Die Studie AWARD-2 berücksichtigte weiterhin die Endpunkte Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte jedoch keine Angaben hinsichtlich dieser Endpunkte.

Aus methodischen Gründen konnte im indirekten Vergleich nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden, die in der Studie AWARD-2 berücksichtigt worden sind.

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

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
  - Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert
  - Anteil der Patienten mit $HbA_{1c} < 7$ % bzw. ≤ 7 % (LAPTOP Studie und AWARD-2 Sensitivitätsanalyse)
- Veränderungen des Körpergewichtes

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
  - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate UE, dargestellt als Patienten mit ≥1 UE

Für den indirekten Vergleich lagen für die Studie LAPTOP (Janka 2005) keine Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten.

Mögliche Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zum Ausgangszeitpunkt wurden im Rahmen von zwei Sensitivitätsanalysen adressiert.

1. Sensitivitätsanalyse:

   ITT-Subpopulation AWARD-2, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der LAPTOP-Studie:

   - Alter ≥ 35 und ≤ 75 Jahre
   - $HbA_{1c} \geq 7{,}5$ und $\leq 10{,}5$ %
   - BMI ≤ 35 kg/m²
   - Glimepirid-Dosis ≤ 6 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
   - Metformin-Dosis ≥850 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)

2. Sensitivitätsanalyse:

   Durch Gewichtung adjustierter indirekter Vergleiche (4) basierend auf der oben beschriebenen ITT-Subpopulation von AWARD-2 (5).

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.

Der indirekte Vergleich bietet aufgrund methodischer Unsicherheiten eine mäßige Ergebnissicherheit, sodass die vorhandene Evidenz geeignet ist, ***Anhaltspunkte*** für einen Zusatznutzen aufzuzeigen (Abschnitt 4.2.4).

Morbidität:

Blutglukosekontrolle:

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA_{1c}–Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Die Senkung des HbA_{1c}-Werts ist sowohl von unmittelbarer als auch mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z.B. hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität, Mortalität) verbunden (6).

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts sind das zentrale Ziel der Diabetes-therapie. Die NVL Typ 2 Diabetes (7) 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 % bzw. von 6,5 % als Richtwert für die obere Grenze (8, 9). Daher wurde auf der Basis der empfohlenen Zielwerte in Anlehnung an diese nationalen und internationalen Leitlinien für AWARD-2 der Anteil der Patienten analysiert, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % sowie ≤ 6,5 % erreichten, ausgewertet. Darüber hinaus wurde analysiert, welcher Anteil der Patienten HbA_{1c}-Werte in diesen Bereichen erreicht hatten, ohne dass Hypoglykämien und/oder eine Gewichtszunahme aufgetreten waren.

Für die LAPTOP Studie wurde der dort operationalisierte Zielwert von ≤ 7% verwendet und der Anteil von Patienten ausgewertet, die zum Studienende (24 Wochen) einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7% erreicht hatten.

Um der Bedeutung einer HbA_{1c}-Senkung ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme Rechnung zu tragen, wurde das Erreichen eines HbA_{1c}-Werts < 7 % **ohne** das Auftreten:

- bestätigter symptomatischer Hypoglykämien,
- nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien,
- einer Gewichtszunahme und nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien

in der Studie AWARD-2 untersucht.

Die Betrachtung dieser kombinierten Endpunkte hat gegenüber der separaten Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeiten bzw. der HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen oben beschriebener kombinierter Therapieziele bewertet werden kann. Nicht alle diese kombinierten Endpunkte wurden in der Studie LAPTOP (Janka 2005) operationalisiert. Es konnten daher nicht alle erfassten Endpunkte im indirekten Vergleich berücksichtigt und in Bezug auf den medizinischen Zusatznutzen von Dulaglutid bewertet werden.

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

Innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* wurde weiterhin der Endpunkt "Änderung des Körpergewichtes" erfasst. Das Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des T2DM verknüpft. So ist ein erhöhter *Body Mass Index* (BMI) als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht in den meisten Fällen mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige gezielte Gewichtsreduktion um 1 bis 3 kg kann aber den Blutglukosespiegel senken. Eine Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert (10). Gemäß der „*AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*“ bedeutet eine Gewichtsreduktion um 3 - 5 % eine relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes, und eine langfristige Reduktion (1 bis 4 Jahre) führt zu einer Reduktion des Blutglukosespiegels (11).

Die Änderung des Körpergewichtes unter der Behandlung mit Substanzen, für die eher ein neutraler oder sogar im Mittel reduzierender Effekt auf das Körpergewicht beschrieben ist, ist entscheidend vom Studiendesign im Hinblick auf die Hintergrundtherapie abhängig. Dulaglutid wird zu der Wirkstoffgruppe der Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-Rezeptoragonisten) gezählt. Für GLP-1-Rezeptoragonisten ist neben der plasmaglukosesenkenden Wirkung und der Verminderung des HbA_{1c}-Werts ohne substanzeigenes, gesteigertes Hypoglykämierisiko ein gewichtsneutraler Effekt bis zu einer Gewichtsreduktion durch zahlreiche klinische Studien nachgewiesen (12-21) (Modul 2).

Neben dem Auftreten von Hypoglykämien ist eine Gewichtszunahme der Patienten eine weitere unerwünschte Nebenwirkung einer Therapie mit Insulin bzw. Sulfonylharnstoff (22) (Modul 2). In der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist die mittlere Gewichtsentwicklung der Ausdruck des einerseits gewichtssteigernden Effekts von Sulfonylharnstoff und des andererseits gewichtsneutralen bzw. gewichtsreduzierenden Effekts von Dulaglutid im Vergleich zu einer Kombination aus zwei eher gewichtssteigernden Therapien, Insulin glargin und Glimepirid. Somit ist das Erreichen einer glykämischen Kontrolle ohne eine Gewichtszunahme bzw. ggfs. mit einer Gewichtsreduktion und/ oder ohne Hypoglykämien ein wichtiges kombiniertes Therapieziel (7) (Modul 3).

Ergebnisse Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert:

Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert

In der AWARD-2 Studie kam es unter der Therapie mit Dulaglutid zum Zeitpunkt 26 Wochen zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 0,89 % bzw. 1,16 % für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-92). In der LAPTOP Studie (Janka 2005) lag die durchschnittliche HbA_{1c}-Senkung unter der *premixed*-Insulin Therapie bei 1,31 % (Tabelle 4-92). Damit ergaben sich im durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich mittlere Differenzen hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion von -0,57 % bzw. -0,84 % zwischen jeweils dem Studienarm Dulaglutid 0,75 mg bzw. dem Studienarm Dulaglutid 1,5 mg und der Behandlungsgruppe unter *premixed*-Insulin.

Beide Dosierungen von Dulaglutid waren im adjustierten indirekten Vergleich der ZVT *premixed*-Insulin im Hinblick auf die Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert, statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-3).

In der auf der Basis der Einschlusskriterien der LAPTOP Studie (Janka 2005) definierten Subpopulation aus der AWARD-2 Studie ergab die Sensitivitätsanalyse der HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen eine durchschnittliche Senkung des HbA_{1c} um 0,92 % bzw. 1,45 % (Tabelle 4-92) unter Dulaglutid-Therapie (Dulaglutid 0,75mg/Dulaglutid 1,5mg).

Bei unveränderter mittleren HbA_{1c}-Senkung unter der Behandlung mit *premixed*-Insulin in der LAPTOP Studie (Janka 2005) ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich indirekte Mittelwertsdifferenzen von -0,44 % bzw. -0,97 %. Daraus lässt sich eine signifikant größere HbA_{1c}-Reduktion durch beide Dulaglutid-Dosierungen gegenüber der ZVT ableiten. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich die Robustheit des statistisch signifikant besseren Therapieeffektes unter Dulaglutid im Vergleich zur ZVT.

Es zeigte sich ein ***Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT im Hinblick auf diesen Morbiditätsparameter.

Tabelle 4-3: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – tät -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert

Indirekter Vergleich **AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)** Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**MWD % [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,58 [-0,82; -0,34]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,85 [-1,10; -0,60]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,44 [-0,80; -0,08]; 0,0165	*Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,97 [-1,34; -0,60]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

° + Metformin + Glimepirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c} ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

bzw.: beziehungsweise; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertsdifferenz, vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert von < 7 % bzw. ≤ 7 % (LAPTOP Studie und AWARD-2 Sensitivitätsanalyse)

In Bezug auf den adjustierten indirekten Vergleich wurde für die AWARD-2 Studie der Anteil der Patienten berücksichtigt, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht hatten, während in der Studie LAPTOP (Janka 2005) ein Zielwert von ≤ 7 % verwendet wurde. Für den indirekten Vergleich wurden diese Endpunkte miteinander verglichen. Darüber hinaus wurde in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-2 der Anteil der Patienten berücksichtigt, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreicht hatten. Damit wurde die Tatsache leicht abweichend definierter Zielwerte adressiert.

In der AWARD-2 Studie erreichten unter der Dulaglutid-Therapie 45,9 % bzw. 58,2 % (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7% (Tabelle 4-93). In der LAPTOP Studie (Janka 2005) wurde unter der Behandlung mit der ZVT von einem Anteil von 39,0 % ein HbA_{1c}-Wert ≤ 7% erreicht (Tabelle 4-93). Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs ergab sich für den Endpunkt "Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} Wert < 7 % bzw. ≤ 7 %" ein OR von 2,65 bzw. 4,35 für den indirekten Vergleich des Behandlungsarmes Dulaglutid 0,75 mg bzw. des Behandlungsarmes Dulaglutid 1,5 mg zu *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war im indirekten Vergleich für beide Dosierungen gegen die ZVT statistisch signifikant.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich, dass unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert <7 % signifikant höher war als der Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % unter der ZVT mit *premixed*-Insulin (Tabelle 4-4).

Für die Sensitivitätsanalyse wurde eine Teilpopulation der AWARD-2 Studie auf der Basis der Einschlusskriterien der LAPTOP Studie (Janka 2005) definiert (2) und darüber hinaus der in dieser Studie verwendete HbA_{1c}-Zielwert (≤ 7%), berücksichtigt. Dabei bestätigte sich der für die Gesamtpopulation dargestellte Effekt für die an die Fremdstudie angepasste Population.

Einen HbA_{1c}-Wert von ≤ 7 % erreichten bis zum Zeitpunkt 26 Wochen in der Subpopulation von AWARD-2 28,8 % bzw. 55,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg. Der Anteil der Patienten, die in der LAPTOP Studie (Janka 2005) unter der Therapie mit *premixed*-Insulin (ZVT) einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten, war unverändert bei 39,0 % (Tabelle 4-93). Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches ergab sich somit ein OR für den Anteil der Patienten, die HbA_{1c}-Werte entsprechend diesem Zielwert oder darunter erreichten, von 2,54 bzw. 7,75 für den Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. den Dulaglutid 1,5 mg Studienarm im indirekten, adjustierten Vergleich zu *premixed*-Insulin als der ZVT.

Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg konnten somit signifikant mehr Patienten ein in der NVL als therapierelevant definiertes Ziel erreichen (7). Im indirekten, adjustierten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % sowie für die Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT ein ***Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.***

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

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**OR [95 %-KI]; p-Wert***	**RR [95 %-KI]; p-Wert***	**ARD [95 %-KI]; p-Wert***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Anteil Patienten der mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 %*** bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen**				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,65 [1,53; 4,58]; < 0,001	1,77 [1,29; 2,44]; < 0,001	0,23 [0,10; 0,37]; < 0,001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	4,35 [2,51; 7,53]; < 0,001	2,25 [1,65; 3,067]; < 0,001	0,36 [0,23; ,0,49]; < 0,001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,54 [1,11; 5,83]; 0,027	1,87 [1,03; 3,40]; 0,039	0,19 [0,03; 0,36]; 0,020	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	7,75 [3,45; 17,37]; < 0,001	3,59 [2,12; 6,08]; < 0,001	0,46 [0,28; 0,63]; < 0,001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

° + Metformin + Glimepirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

** < 7 % für AWARD-2 Studie.

*** ≤ 7 % für LAPTOP Studie (Janka 2005)

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

ARD: absolute Risikodifferenz (ein Wert >0 beschreibt einen Vorteil für Dulaglutid), bzw.: beziehungsweise; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko (für beide Parameter – OR und RR – beschreibt ein Schätzwert >1 einen Vorteil für Dulaglutid); vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Veränderungen des Körpergewichtes:

Dulaglutid wird zu der Wirkstoffgruppe der *Glucagon-like-Peptide-1*-Rezeptoragonisten (GLP-1-Rezeptoragonisten) gezählt. Für GLP-1-Rezeptoragonisten ist neben der plasmaglukosesenkenden Wirkung und der Verminderung des HbA_{1c}-Wertes ohne ein gesteigertes Hypoglykämierisiko ein gewichtsneutraler Effekt bis zu einer mittleren Gewichtsreduktion durch zahlreiche klinische Studien nachgewiesen (12-21) (Modul 2). Diesem Effekt kann die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ganz oder teilweise entgegenwirken. Neben dem Auftreten von Hypoglykämien ist daher die Gewichtszunahme der Patienten eine weitere unerwünschte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (25) (Modul 2 und 3).

Eine Behandlung mit Dulaglutid ging in der Studie AWARD-2 mit einer mittleren Gewichtsreduktion um 1,47 kg bzw. 1,82 kg (0,75 mg/1,5 mg) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen einher (Tabelle 4-100). Unter *premixed*-Insulin in der Studie LAPTOP (Janka 2005) war hingegen eine mittlere Gewichtszunahme von 2,1 kg nach 24 Wochen zu beobachten (Tabelle 4-100). Die mittlere Gewichtsreduktion unter der Therapie mit Dulaglutid zeigte sich trotz der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in beiden Therapiearmen.

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ergaben sich daher im adjustierten indirekten Vergleich indirekte Mittelwertsdifferenzen von -3,18 kg bzw. -3,53 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und der ZVT *premixed*-Insulin zu Gunsten von Dulaglutid. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant (Tabelle 4-5).

Die durch die Sensitivitätsanalyse berücksichtigte Teilpopulation zeigte unter Dulaglutid ebenfalls eine mittlere Gewichtsreduktion von 1,27 kg bzw. 1,70 kg (Tabelle 4-100). Daraus ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich Mittelwertsdifferenzen von -2,82 kg bzw. -3,25 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und der ZVT *premixed*-Insulin. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die ITT-Populationen der beiden genannten Studien.

Es zeigte sich somit ein ***Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber der ZVT.

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

Indirekter Vergleich **AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)** Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**MWD % [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-3,18 [-4,14; -2,22]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,53 [-4,49; -2,57]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,82 [-4,13; -1,51]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,25 [-4,60; -1,90]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

° + Metformin + Glimepirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertsdifferenz, vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien:

Zur Erfassung von Hypoglykämien in der ITT-Population wurde in der Studie AWARD-2 ein Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und in der Studie LAPTOP (Janka 2005), von < 60 mg/dL (3,3 mmol/L) verwendet, wobei ersterer der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (*American Diabetes Association*) (26) entspricht. Für die Sensitivitätsanalyse wurde in der entsprechenden Teilpopulation der AWARD-2 Studie der Schwellenwert der LAPTOP (Janka 2005) Studie (< 60 mg/dL (3,3 mmol/L)) herangezogen.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in der Dulaglutid-Gruppe (0,75 mg/1,5 mg) bei 49,3% bzw. 49,5 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf. Während der ersten 24 Wochen trat hingegen unter Behandlung mit *premixed*-Insulin bei 67,2% der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf (Tabelle 4-106). Für den Endpunkt "Hypoglykämien" ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 0,49 zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. von 0,50 zwischen dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant (Tabelle 4-6).

Innerhalb der Teilpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt wurde, trat unter der Behandlung mit Dulaglutid bei 26,2 % (0,75 mg) und 31,6 % (1,5 mg) der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf (Schwellenwert < 60 mg/dL (3,3 mmol/L) (Tabelle 4-106). Im indirekten Vergleich ergab sich ein OR von 0,59 zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. ein OR von 0,76 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Damit zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse ein gleichgerichteter Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu *premixed-I*nsulin, ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte die Therapie durch Dulaglutid einen statistisch signifikant geringeren Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie als die ZVT (*premixed*-Insulin). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren konsistent zu denen der ITT-Population, erreichten aber keine statistische Signifikanz. Die hohe klinische Relevanz dieses Sicherheitsparameters rechtfertigt auf der Basis der signifikanten Reduktion der Hypoglykämie-Inzidenz unter Dulaglutid im Vergleich zur ZVT, der konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der gleichgerichteten, signifikanten Ergebnisse aus direkter Evidenz (AWARD-2) insgesamt ***einen Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial***.

Tabelle 4-6: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**OR [95 %-KI]; p-Wert**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**	**ARD [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Anteil der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,49 [0,28; 0,85]; 0,012	0,75 [0,60; 0,93]; 0,008	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,010	*Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	0,50 [0,29; 0,86]; 0,013	0,75 [0,60; 0,93]; 0,009	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,011	*Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial*
Anteil der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#) (Schwellenwert < 60 mg/dL)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,59 [0,27; 1,29]; 0,183	0,75 [0,46; 1,24]; 0,267	-0,12 [-0,28; 0,05]; 0,172	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	0,76 [0,35; 1,67]; 0,499	0,91 [0,57; 1,46]; 0,702	-0,06 [-0,23; 0,11]; 0,483	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*

° + Metformin + Glimepirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c} ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

ARD: absolute Risikodifferenz (ein negativer Wert (<0) beschreibt einen Vorteil für Dulaglutid), bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko (für beide Parameter OR, RR beschreibt ein Schätzwert <1 ein Vorteil für Dulaglutid); , vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Studienabbrüche aufgrund von UE

Es kam bis zum Zeitpunkt 24 Wochen zu einer größeren Zahl von Therapieabbrüchen unter der Behandlung mit *premixed*-Insulin (3,2 %) in der LAPTOP Studie als während der 26-wöchigen Behandlung mit Dulaglutid (1,5 % (0,75 mg)/1,8 % (1,5 mg)) in der AWARD-2 Studie (Tabelle 4-107.). Bezogen auf den Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt 24 Wochen bzw. 26 Wochen abbrachen, ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 0,17 zu Gunsten des Dulaglutid 0,75 mg Studienarms, sowie von 0,21 zu Gunsten des Dulaglutid 1,5 mg Studienarms im Vergleich mit *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen numerisch (Tabelle 4-7).

Die Sensitivitätsanalyse zeigte unter Dulaglutid 0,75 mg bei 2,4 % der Patienten und unter Therapie mit 1,5 mg bei keinem Patienten einen Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-107). Im indirekten Vergleich ergab sich ein OR von 0,37 mit numerischem Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg. Es zeigte sich ***kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT.

Gesamtrate UE, dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE lag in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen bei 53,7 % bzw. 58,6 % (0,75 mg bzw. 1,5 mg). Unter *premixed*-Insulin Therapie hatten 48,7 % der Patienten ≥ 1 UE (Tabelle 4-107). Im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 1,10 bzw. 1,35 zu Ungunsten von Dulaglutid. Der Vorteil für *premixed*-Insulin war in beiden indirekten Vergleichen nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-7).

In der Sensitivitätsanalyse ergab sich ein Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von 52,4 % für Dulaglutid 0,75 mg und 63,3 % für Dulaglutid 1,5 mg. Unter *premixed*-Insulin Therapie hatten 48,7 % der Patienten ≥ 1 UE (Tabelle 4-107). Im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 1,17 bzw. 1,84 zu Ungunsten von Dulaglutid. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war für *premixed*-Insulin in beiden indirekten Vergleichen nicht signifikant geringer (Tabelle 4-7). Es zeigte sich auch unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse ***kein Anhaltspunkt auf ein höheres Schadenspotenzial*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT.

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

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAP-TOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**OR [95 %-KI]; p-Wert**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**	**ARD [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit/Nebenwirkungen (Studienabbrüche wegen UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,17 [0,01; 2,10] 0,165	0,17 [0,01; 2,10]; 0,167	-0,03 [-0,06; 0,01]; 0,124	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	0,21 [0,02; 2,53]; 0,217	0,21 [0,02; 2,52]; 0,219	-0,22 [-0,06; 0,01]; 0,192	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Sicherheit/Nebenwirkungen (Studienbbrüche wegen UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,37 [0,01; 9,24]; 0,544	0,37 [0,02; 8,98]; 0,544	-0,01 [-0,06; 0,03]; 0,583	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Sicherheit/Nebenwirkungen (Patienten mit ≥ 1 UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,10 [0,65; 1,88]; 0,716	1,05 [0,80; 1,36]; 0,719	0,03 [-0,11; 0,16]; 0,716	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	1,35 [0,79; 2,30]; 0,272	1,15 [0,89; 1,48]; 0,300	0,07 [-0,06; 0,21]; 0,275	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Sicherheit/Nebenwirkungen (Patienten mit ≥ 1 UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,18 [0,57; 2,42]; 0,663	1,08 [0,76; 1,55]; 0,663	0,04 [-0,14; 0,22]; 0,663	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	1,84 [0,88; 3,87]; 0,107	1,30 [0,93; 1,84]; 0,120	0,15 [-0,03; 0,33]; 0,105	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*

° + Metformin + Glimepirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c} ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

ARD: absolute Risikodifferenz (ein Wert >0 beschreibt einen Vorteil für Dulaglutid), bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, n. b.: nicht berechenbar, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko, (für beide Parameter – OR und RR – beschreibt ein Schätzwert >1 einen Vorteil für Dulaglutid) UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse; Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Anhand des indirekten Vergleiches mit *premixed*-Insulin wurde der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, bei denen eine Therapie mit glukosesenkenden Arzneimitteln in Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Blutglukosekontrolle nicht ausreichend war, beurteilt.

Mit *premixed*-Insulin wurde eine ZVT gewählt, deren hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit als gut belegt anzusehen ist. Des Weiteren entspricht *premixed*-Insulin der durch den G-BA festgelegten ZVT (1). Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz verfügt Dulaglutid gegenüber der ohnehin schon hoch wirksamen ZVT über einen medizinischen Zusatznutzen (Tabelle 4-8).

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 und Endpunkte sowie der methodischen Unsicherheiten durch die Verwendung eines indirekten Vergleichs ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, *Anhaltspunkte* auf einen Zusatznutzen zu generieren (Abschnitt 4.2.4).

In Bezug auf den Sicherheitsparameter „Hypoglykämie“ zeigte sich der Vorteil der Dulaglutid-Therapie darin, dass der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in den beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen der Studie AWARD-2 im Vergleich zu der ZVT geringer war, was durch die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Dulaglutid vs. Insulin unterstützt wird. Auf dieser Basis rechtfertigt die hohe klinische Relevanz dieses Sicherheitsparameters insgesamt einen Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial.

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

Somit ergibt sich insgesamt ein ***Anhaltspunkt für einen geringen medizinischen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT.

Tabelle 4-8: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Indirekter Vergleich **AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)** Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*		
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}	*geringer Zusatznutzen*	*Anhaltspunkt*
Veränderungen des Körpergewichtes	*geringer Zusatznutzen*	*Anhaltspunkt*
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	*geringeres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE	*kein höheres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*
Anteil der Studienabbrüche wegen UE/Tod	*kein höheres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: *versus*

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

Aus methodischen Gründen konnte im indirekten Vergleich nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Studie AWARD-2 zeigten aber eine hohe Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin sowohl für die im indirekten Vergleich gezeigten als auch für weitere patientenrelevante Endpunkte (Abschnitt 4.3.1).

Die RCT AWARD-2 (H9X-MC-GBDB) war eine Zulassungsstudie für Dulaglutid in der Kombination mit zwei oralen Antidiabetika und stellt den Nutzen dieser Therapie gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und zwei oralen Antidiabetika in Bezug auf die Endpunkte:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
  - Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert
  - Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- 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
- LBSS

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien (dargestellt als Anteil der 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
- Anteil der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Zusätzlich wurde eine **Sensitivitätsanalyse** durchgeführt, die nur diejenigen Patienten der ITT-Population einschloss, welche eine Glimepiriddosis gemäß der deutschen Fachinformation erhalten hatten (≤ 6 mg/Tag (27)). Diese Sensitivitätsanalyse umfasste folgende patientenrelevanten Endpunkte:

<u>Morbidität</u>

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
  - Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert
  - Anteil der Patienten mit HbA_{1c}–Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)

<u>Sicherheit/Nebenwirkungen</u>

- Hypoglykämien (dargestellt als Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie)
- Todesfälle

Zur Darstellung der im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches berücksichtigten Endpunkte zwischen AWARD-2 und LAPTOP (Janka 2005) werden im nachfolgenden Kapitel die Ergebnisse beschrieben.

Die Ergebnisbeschreibung der zusätzlichen Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.3.1.

Morbidität

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert

Für Dulaglutid 1,5 mg ergab sich zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation als auch der definierten Subpopulation im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse. Analog zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Überlegenheit zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen sowie numerische Überlegenheit zum Zeitpunkt 78 Wochen. Die Sensitivitätsanalyse zeigte für Dulaglutid 0,75 mg einen signifikanten Vorteil zum Zeitpunkt 26 Wochen und zu den übrigen Zeitpunkten einen numerischen Vorteil (Abschnitt 4.3.1). Die durch den indirekten Vergleich gezeigten, signifikant vorteilhaften Ergebnisse für Dulaglutid in beiden Dosierungen werden folglich durch die direkte Evidenz maßgeblich unterstützt.

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 7 %

In der AWARD-2 Studie ergab sich zu jedem der drei Zeitpunkte (26, 52 und 78 Wochen) für beide Dosierungen von Dulaglutid ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Komparator Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten, die HbA_{1c}-Werte < 7 % erreichten. Dieses Ergebnis wurde in der Sensitivitätsanalyse in vollem Umfang bestätigt (Abschnitt 4.3.1). Unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg erreichten im Vergleich mit Insulin glargin signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert im Zielbereich < 7 %.

Veränderungen des Körpergewichtes:

Sowohl die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg als auch Dulaglutid 1,5 mg zeigte sich zu den drei Zeitpunkten der Studie (26, 52 und 78 Wochen) hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts statistisch signifikant überlegen gegenüber Insulin glargin. Während unter Insulin glargin eine mittlere Gewichtszunahme eintrat, nahmen die Patienten unter Dulaglutid-Behandlung im Mittel an Gewicht ab, sodass sich ein signifikanter mittlerer Gewichtsunterschied im Vergleich zu Insulin glargin ergab (Abschnitt 4.3.1). Der signifikante Unterschied der Gewichtsenwicklung wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Hinsichtlich der günstigen Gewichtsentwicklung ist die direkte Evidenz zu den Ergebnissen des indirekten Vergleiches gleichgerichtet. Insgesamt unterstützten somit die Ergebnisse der direkten Evidenz die Ergebnisse des indirekten Vergleichs im Hinblick auf eine signifikant bessere mittlere Reduktion des HbA_{1c} und einen gewichtsreduzierenden Effekt in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen.

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien:

Bei der Berücksichtigung des Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL trat unter Dulaglutid 0,75 mg sowie Dulaglutid 1,5 mg bis zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen bei signifikant weniger Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf verglichen mit der Insulin glargin Behandlungsgruppe. In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zeigte sich für Dulaglutid 0,75 mg ein numerischer Vorteil bis zum Zeitpunkt 26 Wochen. Bis zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen für Dulaglutid 0,75mg und bis zu allen drei betrachteten Zeitpunkten für Dulaglutid 1,5 mg war der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikant geringer (Abschnitt 4.3.1). Damit zeigte sich durch die direkte Evidenz ein verringertes Schadenspotenzial hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin. Dieses Ergebnis stützt somit den im indirekten Vergleich gezeigten statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid im Vergleich zur ZVT (gleichgerichtete, konsistente aber statistisch nicht signifikante Ergebnisse in der Sensitivitätsanalyse).

Studienabbrüche aufgrund von UE

Weder bis zum Zeitpunkt 26 noch bis zum Zeitpunkt 78 Wochen in der AWARD-2 Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) und Insulin glargin hinsichtlich der Studienabbrüche wegen UE festgestellt werden. Insgesamt kam es zu einer geringen Anzahl von Studienabbrüchen. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurden in der gesamten Studienpopulation 13 Studienabbrüche, bis zum Zeitpunkt 78 Wochen insgesamt 25 Studienabbrüche dokumentiert (Abschnitt 4.3.1).

Gesamtrate UE, dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE

Es wurde bis zu keinem der drei Zeitpunkte (26, 52 und 78 Wochen) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) und Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 UE festgestellt. Unter Dulaglutid 0,75 mg trat bis zum Zeitpunkt 52 Wochen und 78 Wochen bei weniger Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf als unter Insulin glargin. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war hingegen der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE in der Behandlungsgruppe Dualglutid 0,75 mg höher als unter Insulin glargin. Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bis zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch bis zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen einen nicht signifikant höheren Anteil an Patienten mit ≥ 1 UE.

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 soll 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 Diagnosekriterium), zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit zwei oralen Antidiabetika, bewertet werden. Die Bewertung erfolgt in den Nutzendimensionen *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 nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (7) ein Stufenprogramm empfohlen. Erst wenn die erste Stufe, die „Basistherapie“ mit Schulung, Ernährungsberatung, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung (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 (7). Nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin sollen andere orale Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden. Wenn 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. Falls damit der Zielbereich für HbA_{1c}-Wert nicht erreicht werden kann, werden national und international weitere Therapie Eskalationsschritte im Sinne der Kombination mit z. B. einem basalen Insulin im Sinne der basal unterstützten oralen Therapie (BOT), einer konventionellen Insulintherapie oder auch mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten beschrieben.

In der NVL wird betont, dass eine Senkung des HbA_{1c}-Werts unter einen vorgegebenen Zielwert von z. B. ≤ 6,5 % nur dann angestrebt werden soll, wenn dies ohne die Mehrfachkombination mit hypoglykämisierenden Therapeutika erreicht werden kann. Auch wird beschrieben, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine Dreifachkombinationstherapie empfehlenswert scheint, wenn dies ohne hypoglykämisierende Substanzen möglich ist (7). Bei der Therapie mit Insulin glargin insbesondere in Kombination mit Sulfonylharnstoff muss daher bei der Festsetzung des Behandlungszielbereiches

> *„zwischen Nutzen (Verbesserung der glykämischen Einstellung, Reduktion akuter hyperglykämischer Symptome und einer potenziellen Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen“*

abgewogen wird.

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

> “*The ultimate goal of the glycemic management of diabetes is a lifetime of euglycemia without hypoglycemia*”.

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 zwei oralen Antidiabetika 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 in der Kombinationstherapie für möglicherweise gefährdete Patienten als optionale Anfangsdosis 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 Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) entspricht der vom G-BA (Beratungsanforderung 2013-B-087) am 23.10.2013 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (7). Da keine direkt vergleichende Studie für die Darstellung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur ZVT zur Verfügung stand, wurde ein indirekter Vergleich herangezogen.

Endpunkte:

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation sind die folgenden patientenrelevanten Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Dulaglutid, soweit auf der Basis von AWARD-2 Daten vorhanden, berücksichtigt:

Tabelle 4-9: 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 $HbA_{1c} \leq 6{,}5$ % Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) **Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} *Composite Endpoints*** (Erreichen eines $HbA_{1c} < 7$ % im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes) **Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)** **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	
	***The European Quality of Life - 5 Dimensions* (EQ-5D/VAS)** ***Ability to Perform Physical Activities of Daily Living* (APPADL)/ *Impact of Weight on Self-Perception* (IW-SP)** ***Low Blood Sugar Survey* (LBSS)**
Sicherheit/Nebenwirkungen	
	Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien) jeweils dargestellt als Anzahl 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**

Nutzendimension	Endpunkte
	Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse **Pankreas 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 *SOC Erkrankungen des Nervensystems* # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Erkrankungen des vaskulären Systems, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet. APPADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*; BMI: *Body Mass Index*; EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*; SOC: *System Organ Class*; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: *Visual Analog Scale*	

Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt HbA_{1c}-Reduktion wurden dargestellt und darüber hinaus mit anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Häufigkeit von Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen als kombinierte Endpunkte ausgewertet.

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 Diabetes mellitus Typ 2 als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen. In der NVL heißt es dazu:

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

Erster Schritt der Therapie des T2DM solle daher immer eine Änderung der Lebensgewohnheiten mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität sein. In Anlehnung an die 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"*.

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 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (7, 28).

Studientypen:

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsbiet 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 4-10) formuliert.

Tabelle 4-10: 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 mg/1,5 mg/Woche) und zwei oralen Antidiabetika
E3	Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung Metformin und Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam)
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 (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, *Case Reports*
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

* Im Gegensatz zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mussten Studien für indirekte Vergleiche den entsprechenden Brückenkomparator – Insulin glargin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff – als Intervention aufweisen.

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

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; ggf.: gegebenenfalls; RCT: *Randomized Controlled Trial* (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: *Wolrd Health Organization*

Studienpopulation:

Die Studienpopulation ergibt sich aus der Population, für die Dulaglutid im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Hierbei handelt es sich um erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Intervention:

Dulaglutid, einmal wöchentliche subkutane Injektion von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Vergleichstherapie:

Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) entspricht der vom G-BA vorgegebenen ZVT (1). Da keine direkt vergleichende Studie für die Darstellung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur ZVT zur Verfügung stand, wurde ein indirekter Vergleich herangezogen.

Studientyp:

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsbiet 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 (29).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den *Cochrane*-Datenbanken über die Suchoberfläche des DIMDI durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.12.2014). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur ZVT 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

Durch Identifikation der Studie AWARD-2, in der Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber dem aktiven Komparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in Bezug auf Effektivität und Sicherheit untersucht wurde, ergab sich als Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff für den nachfolgen Suchschritt.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zum Vergleich der ZVT Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) im Vergleich mit dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff 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/ictrp) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien mit dem Brückenkomparator durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde ohne Einschränkungen mit den Stichworten *„glargine AND glibenclamide AND metformin“*, *„glargine AND glimepiride AND metformin“* und *„glargine AND glipizide AND metformin“* 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 voneinander unabhängige Reviewer. Die Suche diente der Identifizierung von direkt vergleichenden Studien mit dem Brückenkomparator.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „*Title*“, „*Textfelder*“, „*Active Substance*“ und „*Product name/code*“ nach dem Brückenkomparator mit den Stichworten *„glargin?“, „glibenclamid?“, „metformin“* bzw. *„glargin?“, „glimepirid?“, „metformin“* und *„glargin?“, glipizid?“, „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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche:

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-10) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im Gegensatz zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, mussten Studien für indirekte Vergleiche den entsprechenden Brückenkomparator – Insulin glargin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff – 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 Bewerters) und im Konsens behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4 und 4.3.2.1.1.4) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern:

<u>Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u>

Die in der Studienregistersuche identifizierten Studien für Dulaglutid wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-10) von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters) und im Konsens behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

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

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

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

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Die in der Studienregistersuche identifizierten Studien für indirekte Vergleiche wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-10) von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters) und im Konsens behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.4) 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*“ Typ 2 Diabetes mellitus entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit der ZVT Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) im Vergleich mit dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff 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 Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) im Vergleich mit dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff 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 Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) im Vergleich mit dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff schließen lassen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden 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 war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen, deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnis Sicherheit 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 (30) 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, falls eine quantitative Zusammenfassung in einer Metaanalyse aufgrund einer geringen Heterogenität als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde und die Metaanalyse einen statistisch signifikanten Gesamteffekt aufwies. Falls eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar war, wurden die Effekte dann als gleichgerichtet eingestuft, wenn einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien (Gesamtgewicht in einer Metaanalyse von mind. 80 %) dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich (mind. 50 % Gesamtgewicht) statistisch signifikant waren.

Tabelle 4-11: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnissicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: IQWIG-Methodenpapier (30)						

Wenn die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Grundlage einer einzigen Studie erfolgt, können aus den Daten dann *Belege* abgeleitet werden, wenn die betreffende Studie eine besondere Güte und eine ausreichende Größe vorzuweisen hat (30).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (31) 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 4-22 dargestellt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Gegenstand der Bewertung von Dulaglutid im Anwendungsgebiet ist die Studie AWARD-2.

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studienteilnehmer in Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-22 sowie eine graphische Darstellung zu den Studienpopulationen finden sich im Anhang 4-E. Folgende *Baseline* Patientencharakteristika wurden erfasst und dargestellt:

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

- *Body Mass Index* (BMI)
- Begleitmedikation

Patientenrelevante Endpunkte

Nach § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittelnutzenverordnung wird der patientenrelevante therapeutische Effekt als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (32). Da die „Verlängerung des Überlebens“ bzw. die Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes ausgewertet. Die „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und die „Verkürzung der Krankheitsdauer“ wurden durch folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

<u>Morbidität</u>

- 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 glykämischerKontrolle
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>

- EQ-5D
- APPADL/IW-SP
- LBSS

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 Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod
- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Zusätzlich wurde eine **Sensitivitätsanalyse** durchgeführt, die nur diejenigen Patienten der ITT-Population einschloss, welche eine Glimepiriddosis gemäß der deutschen Fachinformation erhalten hatten (≤ 6 mg/Tag (27)). Diese Sensitivitätsanalyse umfasste die folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

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
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
- Todesfälle

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 ≤ 1 % in einer 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 waren unadjustiert, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln.

Dichotome Endpunkte

Das RR und das OR wurden als Dulaglutid *über* Insulin glargin berechnet. Die ARD wurde als Dulaglutid *minus* Insulin glargin berechnet.

Die Interpretation der Ergebnisse ist wie folgt:

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

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

Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurden RR, OR und ARD nicht berechnet.

Tabelle 4-12: 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	Chi²-test Chi²-test Z-Test (***)

(*) exakte, nicht bedingte KI-Grenzen (siehe EXACT statement in SAS PROC FREQ)
(**) + 0,5 addiert zu allen Zellhäufigkeiten.
(***) Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-Test)
Quelle: Bradburn *et al.* (33); Borenstein *et al.* (34).

Genauere Informationen zu den angenommenen Verteilungen und verwendeten statistischen Modellen befinden sich in den entsprechenden Kapiteln der Analysepläne sowie den dazugehörigen Auswertetabellen (35). 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 - HbA_{1c}-Wert, Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*, Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI), kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und nicht kardiale, nicht zerebrale vaskuläre Morbidität.

Blutglukoseglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Die Blutglukosekontrolle wurde anhand der absoluten Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA_{1c}-Messung war Visite 5) bis zum Zeitpunkt Woche 52 und Woche 78 (bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (LOCF) imputiert) analysiert; zusätzlich wurden 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 zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und 78 einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten

Studienabbrüche aufgrund von fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) wurden zusätzlich beschrieben.

Eine Senkung des HbA_{1c} ist von klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c} um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion Diabetes-assoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden (6).

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts ist somit zur Prävention diabetischer Folgekrankheiten das zentrale Ziel der Diabetestherapie. Die NVL Typ 2 Diabetes (7) 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 (8, 9).

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 dieser Analyse 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 (6). In der Studie *„Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation“* (ADVANCE) bewirkte die intensivierte antihyperglykämische Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression von Nephropathien und mikro- sowie makrovaskulärer Erkrankungen (36).

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 insbesondere 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 aktuelle Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien bei Patienten mit Typ 2-Diabetes (ACCORD-, ADVANCE-, UKPD- und VADT-Studie) zeigte eine statistisch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutglukosesenkung (37, 38). Schließlich legte die *Follow-up*-Untersuchung der Patienten der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutglukoseeinstellung auch auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann, selbst wenn diese frühe normnahe Blutglukoseeinstellung nicht über die gesamte Länge des Zeitraumes erhalten werden konnte (39).

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - Composite Endpoints

Als wichtigster Parameter zur Beurteilung des Krankheitsgeschehens und der glykämischen Kontrolle wurde der HbA_{1c} – Wert dargestellt.

Eine normnahe, dabei aber den individuellen Patientenzielen angepasste Einstellung der Blutglukosewerte ist das zentrale Ziele der Diabetestherapie. In der NVL wird als Behandlungsziel ein HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 und 7,5 % genannt (7), Werte im Bereich von 6,5 % oder darunter sollten nur unter besonderen Bedingungen angestrebt werden. Da unter Dulaglutid aufgrund des Wirkmechanismus nur wenig Hypoglykämien und ein eher gewichtsreduzierender Effekt erwartet werden, wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, die unter der Kombination von Dulaglutid mit Metformin und Glimepirid einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % erreichten ohne Auftreten von:

- bestätigten symptomatischen Hypoglykämien
- nächtlichen oder schweren Hypoglykämien
- Gewichtszunahme und nächtlichen und schweren Hypoglykämien.

In der Studie AWARD-2 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit zwei oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutglukosekontrolle, definiert als HbA_{1c}-Wert > 7 % und ≤ 11 %, erreicht hatten. Der primäre Endpunkt - die Verbesserung der Blutglukosekontrolle gemessen anhand der absoluten Veränderung des HbA_{1c}-Wert zwischen Ausgangswert und Woche 52 - und die kombinierten sekundären Endpunkte nehmen die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen auf.

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) (29) und auch anderen Zulassungsbehörden, wie der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) (40) anerkannt.

Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)

Gewichtsveränderungen wurden anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in Kilogramm von Studienbeginn bis Woche 26, 52 und 78 gemessen. Bei fehlenden Werten wurde der letzte verfügbare Wert (LOCF) imputiert; zusätzlich wurden MMRM-Analysen durchgeführt.

Die Veränderung des BMI wurde anhand der absoluten Änderung in kg/m^2 von Studienbeginn bis Woche 26, 52 und 78 (mittels MMRM-Analysen) erfasst.

Eine Insulinresistenz wird insbesondere durch Übergewicht bzw. Adipositas, vor allem die viszerale/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 wurden in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsfeld Typ 2 Diabetes eine Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis explizit erfasst (41).

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 (7, 28).

Die Bedeutung der Gewichtsreduktion und der Senkung des kardiovaskulären Risikos wird auch durch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD hervorgehoben (28). Dementsprechend empfiehlt die NVL, bei einem *Body Mass Index* von 27 - 35 kg/m^2 eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m^2 eine Abnahme von > 10 % anzustreben (7). In einer kürzlich veröffentlichten gemeinsamen Leitlinie mehrerer amerikanischer Fachgesellschaften wird bereits eine Gewichtsreduktion um 2 % bis 5 % des Ausgangsgewichts als relevant für die Verbesserung von Nüchternplasmaglukose und HbA_{1c} gewertet (11).

> „*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 (42). 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 und Veränderungen des BMI als patientenrelevant betrachtet.

Kardiovaskuläre Morbidität

Die kardiovaskuläre Morbidität wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis (zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen, SOC für kardiale Ereignisse) bis zum Zeitpunkt 78 Wochen 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 78 Wochen dargestellt. Dabei wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* erfasst:

- *HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS*
    - Kleinhirninfarkt
    - zerebrale Ischämie
    - hämorrhagischer Schlaganfall
- *HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS*
    - Erkrankung der Karotisarterie
    - Karotisateriosklerose
    - Stenose der Karotisarterie

- *HLT: Bewusstseinsstörungen*
    - Ohnmacht
- *HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse*
    - transienter ischämischer Anfall.

Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden weiterhin im Rahmen der *SOC operative Eingriffe* ausgewählt. Dabei wurden die folgenden HLT und PT erfasst:

- *HLT: arterielle (ohne aortenbezogene) operative Eingriffe*
    - Karotisendarteriektomie

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

Vaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* bis zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen erhoben. Dabei wurden die folgenden HLT und PT erfasst und im Kontext der zerebrovaskulären Morbidität, basierend auf dem MedDRA Kodierungssystem, dargestellt:

- *HLT: Akute Polyneuropatien*
    - Polyneuropathie
- *HLT: Parästhesie und Dysästhesie*
    - Parästhesie
- *HLT: Sensorische Abnormalitäten NEC*
    - Hypästhesie
- *HLT: Chronische Polyneuropathien*
    - diabetische Neuropathie

- *HLT: Periphere Neuropathien NEC*
  - periphere Neuropathien
- *HLT: Arthropathien NEC*
  - neuropathische Arthropathien
- *HLT: Aortennekrose und vaskuläre Insuffizienz*
  - Aortenstenose
- *HLT: Periphere vaskuläre Erkrankungen NEC*
  - periphere vaskuläre Erkrankungen
- *HLT: Unspezifische Nekrose uns vaskuläre Insuffizienz NEC*
  - Arteriosklerose
  - Ischämie
- *HLT: Periphere Vasokonstriktion, Nekrose und vaskuläre Insuffizienz*
  - Stenose der Femoralarterie
- *HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes*
  - diabetischer Fuß
- *HLT: Infektionene der Haut und des weichen Gewebes*
  - Infektion des diabetischen Fußes
- *HLT: Therapeutische Prozeduren*
  - Beinamputation
- *HLT: Blutungen der Retina und vaskuläre Erkrankungen (ohne Retionopathien)*
  - Okklusion der Retinaarterie
- *HLT: Retina, Glaskörper oder Choroidea betreffende Infektionen*
  - zystoides Makulaödem
  - Makulaödem

  - diabetisches retinales Ödem
- *HLT: Retinopathien NEC*
  - diabetische Retinopathie
  - proliferative Retinopathie
  - Retinopathie
- *HLT: Strukturveränderungen der Retina*
  - Ablösung der Retina
  - Makulopathie
- *HLT: Choroidea und Glaskörper Hämorrhagien und vaskuläre Erkrankungen*
  - Glaskörper-Hämorrhagien
- *HLT: Blutungen des Auges und vaskuläre Erkrankungen NEC*
  - vaskuläre Erkrankungen des Auges
- *HLT: Infektionen von Retina, Choroidea und Glaskörper*
  - diabetisches retinales Ödem
- *HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC*
  - diabetische Nephropathie
  - Nephropathie
- *HLT: Veränderungen des Urins*
  - Mikroalbuminurie
  - Proteinurie
- *HLT: Urinanalyse*
  - Protein im Urin enthalten
- *HLT: Versagen und Funktionseinschränkungen der Niere*
  - chronisches Nierenversagen

Zusammenfassend wurden *„Preferred Terms“* aus den genannten *„System Organ Classes“* berücksichtigt und diese entsprechend mikro- bzw. makrovaskulärer Morbidität wie folgt dargestellt:

- *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere, Untersuchungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, operative Eingriffe und Infektionen* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre und makrovaskuläre** Morbidität,

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

- *SOC Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre neuronale** Ereignisse,

- *SOC Erkrankungen der Niere und Untersuchungen* unter nichtkardiale und nichtzerebrale **mikrovaskuläre renale** Ereignisse,

- *SOC vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, operative Eingriffe und Infektionen* 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, d. h. Schädigungen der kleinkalibrigen Gefäße in der Retina, der Niere und im peripheren Nervensystem, von Makroangiopathien, einer Schädigung kardialer, zerebraler und peripherer größerer Gefäße, unterschieden (Modul 3). Es gilt als allgemein anerkannt, dass das Auftreten mikrovaskulärer Schäden in einem engem Zusammenhang mit dem Ausmaß der Hyperglykämie steht, und dass neue antidiabetische Therapeutika zugelassen werden, um die glykämische Kontrolle, gemessen am HbA_{1c} zu verbessern und damit akute Symptome der Hyperglykämie und darauf basierend längerfristig mikrovaskuläre Komplikationen zu reduzieren (43). Obwohl allerdings eine unzureichende glykämische Kontrolle auch mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert wird, und

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

entwickeln (7), ist es bisher nicht gelungen eindeutig zu bestätigen, dass die verbesserte glykämische Kontrolle durch jedwede antidiabetische Therapie einen kardiovaskulären Nutzen erzielen lässt (43).

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 (44). Daraus ließe sich im Umkehrschluss ableiten, dass eine individualisierte, möglichst normnahe glykämische Kontrolle mittel- und langfristig auch das Risiko makrovaskulärer Folgeerkrankungen bzw. Komplikation des T2DM reduzieren kann. Wenngleich verfügbare Endpunktstudien signifikante methodische Limitierungen aufweisen, so unterstreichen die Ergebnisse von *Follow-Up* bzw. Metaanalysen diese Assoziation (6, 37, 38, 45-47).

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, und möglichst auch makrovaskuläre Risiken zu reduzieren (43).

In klinischen Studien werden basierend auf regulatorischen Vorgaben generell 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 nichtkardio-, nicht zerebrovaskulären Ereignisse ein.

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

In diesem Zusammenhang wurden 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 fachlich bestätigt. Das Ziel eines solchen Komitees ist es einerseits dazu beizutragen kardiovaskuläre Sicherheitssignale frühzeitig zu erkennen und andererseits auch zu verhindern, dass durch nicht bestätigte Berichte solcher Ereignisse ein artifiziell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben wird (43).

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 das *Hazard ratio* und das Konfidenzintervall eines integrierten Datensatzes aus mehreren zulassungsrelevanten Studien berücksichtigt werden. Eine solche Metaanalyse kann dann einen ersten Anhaltspunkt für die kardiovaskuläre Sicherheit eines Produktes noch während der klinischen Entwicklung liefern (43). 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*) (48, 49).

Darüber hinaus wurde im Sinne dieser Sicherheitsaspekte für Dulaglutid speziell eine „*Cardiovascular Outcome*“ Studie (REWIND) mit der notwendigen statistischen Fallzahl konzipiert und initiiert, deren Ergebnisse soweit derzeit vorhersagbar im Jahre 2019 erwartet werden.

Somit besteht Konsens, dass Phase-II und Phase-III klinische Studien neuer antiglykämischer Therapieoptionen, wie sie für die Zulassung 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 zu einem potenziell vorteilhaften Effekt einer optimierten glykämischen Einstellung auf das vaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes Stellung zu nehmen.

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 (37, 38, 50).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

EQ-5D

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde anhand des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens 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. Durch die EQ-5D-VAS bewertet der Patient zudem seinen Gesundheitszustand. Die Antworten zu den fünf Dimensionen werden gemäß der Methode von Dolan *et al.* 2002 (51) in einen Indexwert (UK/US-Population basierter Index) umgerechnet. Durch die EQ-5D-VAS bewertet der Patient zudem seinen Gesundheitsstatus. Im diesem zweiten Teil schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbarer 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. Die EQ-5D-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (52).

Des Weiteren wurde die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der krankheitsspezifischen Fragebögen APPADL/IW-SP und LBSS dargestellt.

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 an anstrengenden körperlichen Aktivitäten für 30 Minuten zu beteiligen, wie zum Beispiel Rennen, Basketball spielen, Radfahren, Skifahren oder Bahnen zu schwimmen?) erfassen und bewerten sollen. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 *nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen* und 5 *keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor.

Der *APPADL* Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und Adipositas (53).

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 (54).

LBSS (The Low Blood Sugar Survey)

Der *LBSS*-Fragebogen enthält zwei Kategorien, den *Behavior Section Score* zur Erfassung von Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypoglykämien und den *Worry Section Score* zur Erfassung der Sorge vor Hypoglykämien während der letzten vier Wochen. Die Verhaltensänderungen werden über 15 Fragen und die Sorge vor Hypoglykämien über 18 Fragen erfasst. Jede der Fragen kann auf einer Skala von 0-4 bewertet werden, wobei 0 *nie* und 4 *immer* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei starken Verhaltensänderungen und großer Sorge vor.

Der *LBSS* Fragebogen ist validiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (55, 56).

Patientenpräferenz

Zusätzlich zu den vorn beschriebenen Instrumenten zur Erfassung der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-2 Studie wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung durchgeführt. Anhand einer indirekten Befragung und anschließender Auswertung mittels *Conjoint Analyse* wird dabei der deutsche Versorgungskontext abgebildet werden.

Die vom IQWiG akzeptierte und in Modul 3 beschriebene Untersuchung korrespondiert mit den PRO Messinstrumenten der AWARD-2 Studie. Die drei relevanten Aspekte, denen unter den Patientenpräferenzen die höchste Bedeutung zugemessen wurde, sind demnach zum einen Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion (33,1 %), der Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl (16,7 %), sowie die Häufigkeit von Unterzuckerungen, bzw. im Zusammenhang mit Dulaglutid die Abwesenheit von Hypoglykämien (15,0 %). Als Aspekte der Patientenpräferenz, denen eine mindestens durchschnittliche Relevanz attestiert wurde, können außerdem die flexible Teilhabe am Leben (10,6 %) und das Körpergewicht (10,0 %) ergänzt werden.

Diese Ergebnisse entsprechen denen des APPADL, beides zusammen zeigt einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid bezüglich der körperlichen Aktivitäten.

Die Patientenpräferenz-Untersuchung bestätigt zudem die Vorstellung, dass der Einfluss der Behandlung auf die Lebensführung und die flexible Teilhabe an Alltagsaktivitäten für die Patienten von großer Bedeutung sind. Zusätzlich ist der Untersuchung zu entnehmen, dass die Patienten bei den entsprechenden Wahlentscheidungen bewusst häufiger die Möglichkeit gewählt haben, bei der eine flexible und normale Teilhabe am Leben geboten wurde.

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

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

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit einer injektablen Therapie identifiziert werden und bestätigen die Ergebnisse der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-2 Studie (57).

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend benannten Hypoglykämien und der Hypoglykämierate für ein Jahr bis Woche 26, 52 und 78 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* (26) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (29) zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes. Die Arbeitsgruppe Hypoglykämie der ADA begründet die Empfehlung von 70 mg/dL als Schwellenwert zur Diagnose einer hypoglykämischen Episode zum einen damit, dass bei Unterschreitung eines Blutglukosespiegels von etwa 70 mg/dL die Gegenregulation durch ansteigende Glukagonspiegel einsetzt. Zum anderen ist nach früheren Episoden mit Glukosespiegeln < 70 mg/dL die sympathoadrenale Reaktion auf weitere Hypoglykämien abgeschwächt oder sie bleibt aus, und der Patient nimmt die Hypoglykämie nicht mehr angemessen wahr (*hypoglycemia unawareness*) (26). Der niedrigere *cut-off* mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA '*Note for Guidance*' (58) 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 und hat als Grenzwert für Insulindosisänderungen insbesondere nach unten, um das Hypoglykämierisiko zu senken, eine große Relevanz bei der Therapie.

Die Gesamtrate der Hypoglykämien schließt gemäß Studienprotokoll und -bericht alle bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatische Hypoglykämien, unbestimmte Hypoglykämien, 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 außerhalb der Schlafenszeit stattfand.

- unbestimmte Hypoglykämie: Ereignis ohne Angaben zu den typischen Symptome 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 Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Regeneration 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 Ereignisse. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde in den Nutzendossiers nach § 35a SGB V von z. B. Sitagliptin und Saxagliptin vom G-BA bereits bestätigt (59, 60).

Hypoglykämien können zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden (wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom), die letztlich auch tödlich enden können (61).

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 Berufsfähigkeit (62). 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 (28) (Modul 3).

Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ 2 Diabetikern (63-66). Bei der Minderung der Lebensqualität spielen Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien eine Rolle (63, 65-67). Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben (67).

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 (68, 69) Daher wurden als zusätzliche patientenrelevante Endpunkte einige zusammengesetzte Endpunkte (HbA_{1c} Senkung in Kombination mit Hypoglykämierisiko bzw. Gewichtsentwicklung) ermittelt (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

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 den Zeitpunkt von 78 Wochen dargestellt:

- Anzahl Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod

Dabei wurden folgende UE gemäß der Kriterien des AMG (Arzneimittelgesetz) als SUE ein-gestuft:

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

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

- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
- das Pankreas betreffende Ereignisse

Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Rahmen der UE erfasst.

Pankreas betreffende Ereignisse

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

- (Verdachts-) Diagnose auf eine akute Pankreatitis
- schweres oder schwerwiegendes UE hinsichtlich abdomineller Schmerzen
- bestätigte asymptomatische Pankreasenzym-Erhöhungen (≥ 1 pankreatisches Enzym ≥ 3 x 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 (70, 71). Dieser Schmerz ist oft mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert
- Serum Amylase und/oder Lipase ≥ 3-fach oberhalb ULN (*Upper Limit of Normal*), oder
- charakteristische Veränderungen einer akuten Pankreatitis im Computertomogramm (CT) oder in der Magnetresonanztomographie (MRI)

Der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (72, 73) erfasst.

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 (7). 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 (30).

Alle in der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten abbilden. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft hat (41). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Ziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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, untersu-chen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik wurde für stetige Zielvariablen bei fehlenden Messwerten der letztverfügbare Wert imputiert (*Last Observation Carried Forward*, LOCF Methode). Zudem wurde eine *Repeated-Measurements* Analyse als Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte HbA_{1c} und Veränderung des Körpergewichtes durchgeführt.

In der Studie AWARD-2 wurden Patienten teilweise mit einer Glimepiriddosis behandelt, die über der in Deutschland zugelassenen maximalen Dosierung von 6 mg lag (27). Daher wurden zusätzlich zu den Analysen der ITT-Population Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert, Veränderung des Körpergewichtes und Hypoglykämien, auf die sich die Beantragung des medizinischen Zusatznutzens bezieht, für die Subpopulation von Patienten mit einer Glimepiriddosierung im Rahmen der Zulassung dargestellt.

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*…“(30).

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann. In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene dieser einzelnen Studie.

A priori waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte HbA_{1c} und Veränderung des Körpergewichtes für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- Ländereffekte (europäisch, nicht-europäisch)
- Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)
- BMI (< medianer BMI, ≥ medianer BMI)
- OAM zum Screening-Zeitpunkt (Mono OAM, ≥ 2 OAMs)
- *Baseline* HbA_{1c} (≤ 8,5 % und > 8,5 %; nur für die Auswertung des Endpunktes HbA_{1c})

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

Der Zusatznutzen in der Kombinationstherapie (Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg + Metformin + Glimepirid) gegenüber der ZVT (Humaninsulin + Metformin) wurde durch indirekte Evidenz nachgewiesen. Die direkte Evidenz (Insulin glargin + Metformin + Glimepirid) wurde lediglich unterstützend dargestellt. Den Publikationen zu Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, konnten keine Angaben zu Subgruppenanalysen entnommen werden, daher wurde auf weitere vom Studienprotkoll und -bericht abweichende Subruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

---

[7] *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.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *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 wie in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschrieben und durchgeführt.

Suchstrategien

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A 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 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 (31) angelehnt.

Methodik der indirekten Vergleiche

Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber der ZVT Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) 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 (74) 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 eines *Chi-Squared* Test 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 CSRs (*Clinical Study Report* (Studienbericht)) 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

Es wurde jeweils nur eine einzelne Studie für Dulaglutid und für die ZVT Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) identifiziert, sodass keine Metaanalyse vorgenommen wurde.

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid und für die ZVT Metformin plus Humaninsulin erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

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

Untersuchung auf Heterogenität

Es wurde jeweils nur eine einzelne Studie für Dulaglutid und die ZVT Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) identifiziert, sodass keine Untersuchung auf Heterogenität vorgenommen wurde.

Analyse binärer Endpunkte

Für den indirekten Vergleich wurde die Methode nach Bucher (74) verwendet. Dabei wurde ein *Odds-Ratio* (OR) mit dazugehörigem Standardfehler (SE) und 95 % Konfidenzintervall (KI), wie nachfolgend beschrieben, berechnet:

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

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

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

OR_{AB} steht 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:

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

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

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

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

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

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

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

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

Verwendete Software

Zur Berechnung des indirekten Vergleiches wurden sowohl Microsoft 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 eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde eine ITT-Subpopulation der Studie AWARD-2, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der LAPTOP-Studie generiert:

- Alter ≥ 35 und ≤ 75 Jahre
- HbA_{1c} ≥ 7,5 und ≤ 10,5 %
- BMI ≤ 35 kg/m²
- Glimepirid-Dosis ≤ 6 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
- Metformin-Dosis ≥ 850 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)

In der Sensitivitätsanalyse wurden die nachfolgenden Endpunkte untersucht:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
  - Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert
  - Anteil der Patienten mit $HbA_{1c} \leq 7$ % bzw. < 7 % (LAPTOP Studie und A-WARD-2 Sensitivitätsanalyse)
- Veränderungen des Körpergewichtes

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
  - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate UE, dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.

Der für die oben beschriebene Sensitivitätsanalyse 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 Sensitivitätsanalyse. Da jedoch in AWARD-2 die Randomisierung nach dem HbA_{1c}-Ausgangswerten stratifiziert wurde (≤/> 8,5 %) wird das Verzerrungspotenzial der Sensitivitätsanalyse 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 4-13: 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	Injektionspen ED Placebo, s. c Befüllte Spritze ED Placebo, s. c.
H8L-MC-IQBE*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Injektionspen ED Placebo, s. c.
H9X-CR-GBDK	nein	ja	laufend	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)
H9X-EW-GBDL	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Part A zwei von drei Dosierungen Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und Placebo (ED, s. c., gesunde Studienteilnehmer) Part B Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Placebo, q. wk., s. c., 4 Wochen lang, erkrankte)
H9X-EW-GBDM	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., ab Woche 2) Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-EW-GBDO	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	Dula 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	Dula Dulaglutid (0,3 mg/1 mg/3/ mg 6 mg, ED, s. c.) Placebo Placebo (ED, s. c.)
H9X-JE-GBCG	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1-3x tgl. oral) Glimepirid Glimepirid (1-3 mg/Tag, 1-3x tgl., oral) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCL*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Gruppe 1 Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) Gruppe 2 Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) oder Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCZ	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dula Dulaglutid (0,25 mg /0,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) Placebo 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	Dula Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c., 26 Wochen lang verblindet, dann 26 Wochen lang *open-label*) Placebo Placebo (q. wk., s. c., 26 Wochen, verblindet, dann 26 Wochen lang *Open-Label*-und Austausch zu Dulaglutid 0,75 mg) Liraglutid 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 *open-label*)
H9X-JE-GBDQ	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dula Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c.) + Monotherapie (Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glitazone, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Glinide)
H9X-JE-GBDY	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Dula Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c.) + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder + Biguanid (nicht näher definiert) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder + Biguanid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBCA*	nein	ja	abgeschlossen	3 Einzeltermine	Gruppe 1 Periode 1 Dulaglutid (0,1 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (1,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (6,0 mg, s. c.) oder Placebo Gruppe 2 Periode 1 Dulaglutid (0,3 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (3,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (12,0 mg, s. c.) oder Placebo
H9X-MC-GBCC*	nein	ja	abgebrochen	1 Tag	Dula Dulaglutid (7 oder 4 mg**, ED, s. c.) Moxifloxacin Moxifloxacin (400 mg, ED, oral) Placebo ED, s. c. **Die initial geplante Dosis von 7 mg, wurde nicht gut vertragen. Nachdem 54 Studienteilnehmer diese Dosis erhielten wurde die Dosis auf 4 mg reduziert. Die Dosis von 4 mg wurde ebenfalls schlecht vertragen. Nachdem 55 Studienteilnehmer diese Dosis erhielten wurde die Medikation vorübergehend abgesetzt und die Studie formal abgebrochen.
H9X-MC-GBCD*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Dula Dulaglutid (0,05/0,3/1,0/3,0/5,0/8,0 mg, q. wk., s. c.) Placebo 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	Dula Dulaglutid (3,0 mg/2,0 mg/1,5 mg/1,0 mg/0,75 mg/0,5 mg /0,25 mg, q. wk., s. c., bis zum Entscheidungszeitpunkt dann 1,5/0,75 mg) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) Placebo/Sitagliptin Placebo (q. wk., s. c. +q. d., oral, 26 Wochen, dann Austausch gegen Sitagliptin, oral) + Sitagliptin (ab 26 Woche, 100 mg, q. d., oral) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) Sitagliptin Sitagliptin (100 mg, q. d., oral) + Placebo (q. wk., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBCH*	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Gruppe 1 Dulaglutid (1 mg, q. wk., s. c.) + Acetaminophen (1 g, an den Tagen 1, 3, 24, 36, oral) Gruppe 2 Dulaglutid (3 mg, q. wk., s. c.) + Acetaminophen (1 g, an den Tagen 1, 3, 24, 36, oral)
H9X-MC-GBCI	nein	ja	abgeschlossen	30 Tage	Dula Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c.) Placebo Placebo (ED, s. c.)
H9X-MC-GBCJ EGO	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Dula Dulaglutid (0,5 mg /1,0 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen 0,5 mg gefolgt von 12 Wochen 1,0 mg) Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) Dulaglutid (1,0 mg/2,0 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen 1,0 mg gefolgt von 12 Wochen 2,0 mg) Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBCK	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dula Dulaglutid (0,1 mg/0,5 m /1,0 mg/1,5 mg, q. wk., s. c.) Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBCM*	nein	ja	abgeschlossen	Einzeltermin	Dula Dulaglutid (1,5 mg, s. c.)
H9X-MC-GBCN*	nein	ja	abgeschlossen	3 Wochen	Dula 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	Part 1 Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen) + Lisinopril (verschriebene Dosis, q. d., morgens, oral, 25 Tage lang) Placebo (q. wk., s. c., 4 Wochen lang) + Lisinopril (verschriebene Dosis, q. d., morgens, oral, 25 Tage lang) Part 2 Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., an Tag 1 und Tag 5), Metoprolol (100 mg, q. d., oral, 7 Tage)
H9X-MC-GBCP	nein	ja	abgeschlossen	14 Tage	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., Tag 1 von Periode 2) Atorvastatin Atorvastatin (40 mg, orale ED an Tag 1, gefolgt von 7-10 Tagen Wash-out, gefolgt von Periode 2, orale ED an Tag 3 der Periode 2)
H9X-MC-GBCQ	nein	ja	abgeschlossen	84 Tage	Ortho-Cyclen (q. d., oral, 28 Tage in Lead-in-Phase, und 2 weitere 28 Tage Zyklen) + Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., an Tag 19)
H9X-MC-GBCR	nein	ja	abgeschlossen	17 Tage	Digoxin (1 mg, oral, an Tag 1, à 4 Tabletten, gefolgt von 0,25 mg, oral, ab Tag 2 bis 17) + Dulaglutid (1,5 mg, 2 Einzeldosen, s. c., an Tag 8 und 15)
H9X-MC-GBCS	nein	ja	abgeschlossen	28 Tage	Sequenz A: Warfarin (10 mg, ED, oral, an Tag 1 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out, weitere ED an Tag 3 von Periode 2) + Dulaglutid (1,5 mg ED, s. c., an Tag 1 von Periode 2) Sequenz B Dulaglutid (1,5 mg ED, s. c., an Tag 1 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out) + Warfarin (10 mg, ED, oral, an Tag 3 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out, weitere ED an Tag 1 von Periode 2)
H9X-MC-GBCT*	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Dula Dulaglutid (0,15 mg/0,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) Placebo 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	Dula Dulaglutid(1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500- 850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral) Exenatid Exenatid (5 µg, 2x tgl., s. c., 4 Wochen, dann 10 µg, 2x tgl., s. c., 48 Wochen lang) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500 – 850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral) Placebo/Dula Placebo (q. wk., s. c., 6 Monate lang, dann 1:1 Randomisierung in Dulaglutid Behandlungsarme) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500 – 850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDB AWARD-2	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Dula 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) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500 – 850 mg) + Glimepirid (≥ 4 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDC AWARD-3	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1 Woche: q. d., oral; 2 Woche: 1 Tablette morgens + 1 Tablette abends; 3 Woche: 2 Tabletten morgens + 1 Tablette abends; 4 Woche – 52 Woche: 2 Tabletten morgens + 2 Tablette abends) Metformin Metformin (1 Woche: 500 mg, q. d., oral, morgens; 2 Woche: 500 mg, 2x tgl., oral, morgens und abends; 3 Woche: 500 mg, 3x tgl., oral, 2x morgens und 1x abends; 4 Woche – 52 Woche: 500 mg, 4x tgl., oral, 2x morgens und 2x abends) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) ± Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) ± Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	Behandlung 1 Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang) Behandlung 2 Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s. c.)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	nein	ja	laufend	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)

* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden.
Dula: Dulaglutid; ED: Einzeldosis; q. d.: *quaque die* (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: *subcutaneous* (subkutan); tgl.: täglich
Quelle: (75)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 4-13wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBCM*	Intervention/keine Vergleichsintervention (Dulaglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCN*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCO	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metoprolol oder Lisinopril/Lisinopril + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCP	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Atorvastatin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCQ	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Ortho-Cyclen)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCR	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Digoxin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCS	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Warfarin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCT*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid in falscher Konzentrationen/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDA AWARD-1	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Exenatid/Placebo) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Metformin) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Insulin lispro + Metformin/ Insulin glargin + Insulin lispro + Metformin) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin/Liraglutid + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDG AWARD-8	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
H9X-MC-GBDI AWARD-9	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Insulin glargin + Metformin/Placebo Insulin glargin + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) 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. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDT	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDW	Intervention (Dulaglutid + Sitagliptin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)

* 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: (75)

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.

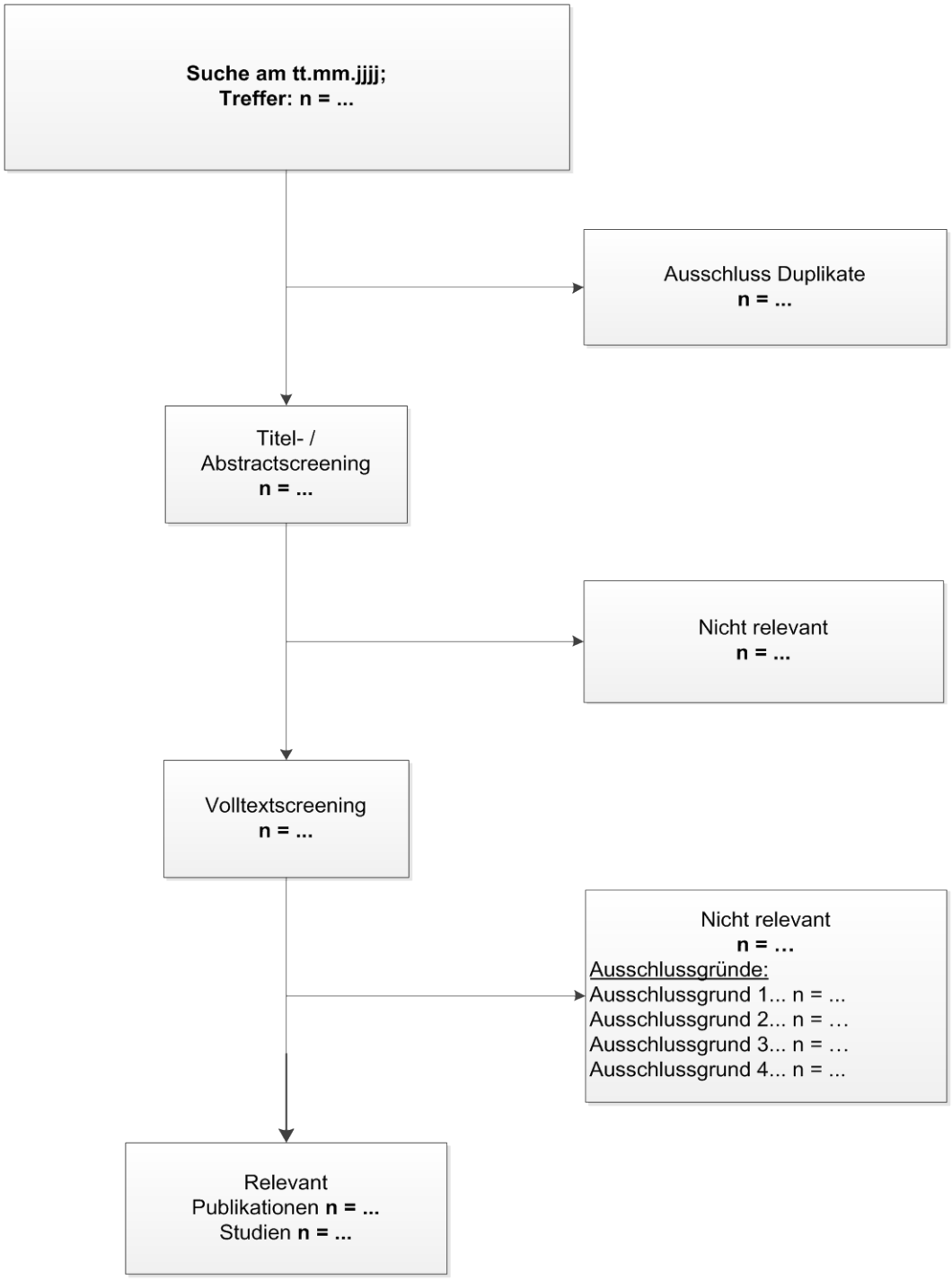


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

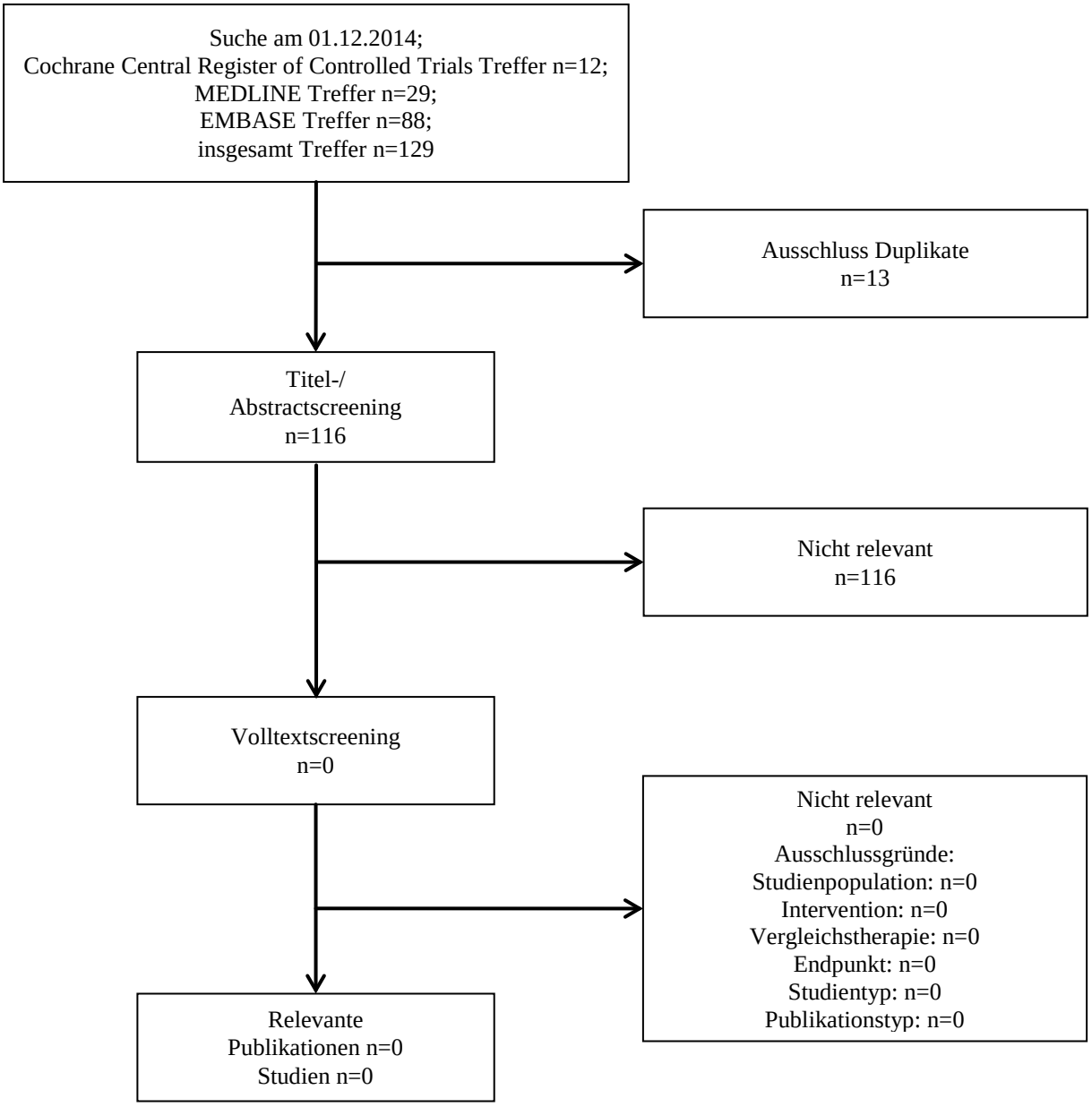


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) 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 den Suchbegriff “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 voneinander 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 Abstract der verbleibenden 116 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurden alle identifizierten Studien als nicht relevant eingestuft, und somit konnte keine Studie in die Bewertung eingeschlossen werden.

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 4-13) 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 4-15: 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-GBDB AWARD-2 NCT01075282 2009-014803-30	clinicaltrials.gov (76) EU-CTR (77)	ja	nein	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 4-15 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 4-15wird 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 4-16: 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-GBDB AWARD-2	ja	ja	nein	ja (78)	ja clinicaltrials.gov (76) EU-CTR (77)	nein
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
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.

***** 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 4-17: 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-GBDB (AWARD-2)	RCT, Phase III, *open-label*, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch (in 87 Studienzentren in 20 Ländern)	T2DM Patienten, die mit 1, 2 oder 3 OAM von denen mindestens eines Metformin oder Glimepirid in der minimal benötigten Dosis Met (1.500 mg/Tag) und Glim (4 mg/Tag) sein musste, behandelt wurden, die entweder eine OAM-Monotherapie (s.o.) erhielten und einen HbA_{1c}-Wert -Wert ≥ 7 % und ≤ 11 % hatten oder eine orale Kombinationstherapie erhielten und einen HbA_{1c}-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % hatten.	Randomisiert: Gesamt: n = 810 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 272 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 273 Interventionsgruppe Glar: n = 262	*Lead-in* Phase, 10 Wochen Behandlungsphase, 52 Wochen Verlängerte Behandlungsphase, 78 Wochen *Follow-up* Phase, 4 Wochen	International (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Kanada, Korea, Kroatien, Mexico, Polen, Rumänien, Schweden, Slowakische Republik, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn) 05/2010 – 11/2012	**Primärer Endpunkt:** HbA_{1c}-Wert-Änderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert **Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:** Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}– *Composite Endpoints* Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI) Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Nebenwirkungen

* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse

BMI: Body Mass Index, Dula: Dulaglutid, etc.: et cetera; FSG: *Fasting Serum Glucose*, ggf.: gegebenenfalls; Glar: Glargin, Glim: Glimepirid, HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, Met: Metformin, OAM: oral antihyperglycemic medication, RCT*: Randomized Clinical Trial;* SMBG: *Self-Monitoring of Blood Glucose*, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus, z. B.: zum Beispiel

Quelle: Studienbericht (78)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dulaglutid**	**Insulin glargin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
H9X-MC-GBDB (AWARD-2)	Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg, 1x wöchentlich, subkutane Injektion + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) + Glimepirid (≥ 4 mg/Tag)	Insulin glargin zieltitriert, 1x täglich, subkutane Injektion + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) + Glimepirid (≥ 4 mg/Tag)	<u>*Screening*: V1</u> Patienten wurden angewiesen ihre gewohnte Therapie beizubehalten und insbesondere ihre OAM-Behandlung nicht zu verändern. <u>*Lead-in* Phase, 10 Wochen, von V 2 – 5:</u> Die Patienten wurden angewiesen die OAM Therapie mit Metformin und Glimepirid zu beginnen bzw. fortzuführen. Patienten, die bei V 1 andere Sulfonylharnstoffe erhielten, begannen die Therapie mit dem 50 %-Dosis-Äquivalent von Glimepirid. Patienten die bei V 2 die Metformintherapie begannen, steigerten ihre Dosis stufenweise. Die OAM-Dosierungen wurden stufenweise gesteigert bis zum Erreichen der maximal tolerierten individuellen Dosis, die das Maximum der lokal zugelassenen Dosis nicht übersteigen durfte. Metformin musste dabei mindestens in einer Dosis von 1.500 mg/Tag und Glimepirid in einer Dosis von ≥4 mg/Tag vertragen werden. Bei V 3 mussten stabile Dosierungen erreicht worden sein, die in der verbleibenden *Lead-in*- (Stabilisierung von 6 – 8 Wochen) und den nachfolgenden Studienphasen erhalten blieben. <u>Behandlungsphase, 52 Wochen, von V 5 – 14:</u> Beibehaltung der in der *Lead-in* Phase etablierten OAM Therapie. Dulaglutid bzw. Insulin glargin Injektionen erfolgten erstmals an V 5. Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich subkutan injiziert. Insulin glargin wurde 1x täglich subkutan durch die Patienten selbst injiziert (Die erste Injektion wurde unter Aufsicht des Studienpersonals injiziert). Die Initialdosis betrug 10 IU und wurde innerhalb der ersten 4 Wochen nach V5 in einem Rhythmus von 3 – 4 Tagen basierend auf den Nüchternblutglukosewerten adjustiert. Bis V 8 folgte, falls nötig, eine wöchentliche Dosisanpassung. Nachfolgend und über die gesamte verbleibende Studiendauer (insgesamt bis 78 Wochen) wurde die Dosis durch die Patienten selbst in Absprache mit dem Studienzentrum zu den jeweiligen Visiten nach dem folgenden Behandlungsschemata adjustiert:

Studie	**Dulaglutid**	**Insulin glargin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Insulin glargin Behandlungsalgorithmus: Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert (bestimmt über die vorangegangenen 3 Tage) ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis gesenkt werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥100 - <120 mg/dL (5,6 – 6,7 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis 0 – 2 Units betragen Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥120 - <140 mg/dL (6,7 – 7,8 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 2 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥140 - <160 mg/dL (7,8 – 8,9 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 4 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥160 - <180 mg/dL (8,9 – 10 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 6 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 8 Units gehoben werden Verlängerte Behandlungsphase, 26 Wochen, von V14 – V16: Beibehaltung der in der Behandlungsphase beschriebenen Therapie. *Follow-up* Phase, 4 Wochen, V17 (LV30) Die Wahl des Behandlungsregimes wurde durch den behandelnden Arzt vorgeschlagen, wobei andere GLP-1 Rezeptor Agonisten als Dulaglutid ausgeschlossen wurden.

etc.: et cetera; dL: Deziliter; ggf.: gegebenenfalls; GLP-1: *Glucagon-Like-Peptide 1*; IU: *international Unit;* L: Liter; mmol: Millimol; mg: Milligramm; OAM: orale antihyperglykämische Medikation, V: Visite, z. B.: zum Beispiel

Quelle: Studienbericht (78)

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität** **hispanisch/nicht-hispanisch** **n (%)**	**Länder, n (%)**					
					Argentinien	Australien	Belgien	Brasilien	Frankreich/ Italien	Griechenland
H9X-MC-GBDB, AWARD-2										
Dulaglutid 0,75 mg°	272	56,56 (9,27)	136 (50,0)/136 (50,0)	96 (35,3)/176 (64,7)	54 (19,9)	13 (4,8)	5 (1,8)	5 (1,8)	6 (2,2)	6 (2,2)
Dulaglutid 1,5 mg°	273	56,24 (9,76)	129 (47,3)/144 (52,7)	98 (35,9)/175 (64,1)	55 (20,1)	13 (4,8)	7 (2,6)	6 (2,2)	4 (1,5)	6 (2,2)
Insulin glargin°	262	57,21 (9,38)	128 (48,9)/134 (51,1)	97 (37,0)/165 (63,0)	54 (20,6)	13 (5,0)	3 (1,1)	7 (2,7)	2 (0,8)	7 (2,7)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse*)										
Dulaglutid 0,75 mg°	164	56,83 (9,63)	78 (47,6)/86 (52,4)	22 (13,4)/142 (86,6)	5 (3,0)	13 (7,9)	4 (2,4)	3 (1,8)	6 (3,7)	6 (3,7)
Dulaglutid 1,5 mg°	160	58,22 (9,49)	71 (44,4)/89 (55,6)	13 (8,1)/147 (91,9)	2 (1,3)	13 (8,1)	7 (4,4)	1 (0,6)	3 (1,9)	6 (3,8)
Insulin glargin°	165	58,98 (8,85)	78 (47,3)/87 (52,7)	28 (17,0)/137 (83,0)	9 (5,5)	13 (7,9)	3 (1,8)	3 (1,8)	2 (1,2)	7 (4,2)

° + Metformin + Glimepirid

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; m: männlich; w: weiblich

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.1., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE 2.7.1.1

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Länder , n (%)**									
		Indien	Kanada	Korea/ Taiwan	Kroatien	Mexiko	Polen/ Schweden	Rumänien	Spanien	Tschechische Republik/ Slowakei	Ungarn
H9X-MC-GBDB, AWARD-2											
Dulaglutid 0,75 mg°	272	27 (9,9)	25 (9,2)	16 (5,9)	4 (1,5)	28 (10,3)	18 (6,6)	22 (8,1)	12 (4,4)	15 (5,5)	16 (5,9)
Dulaglutid 1,5 mg°	273	30 (11,0)	26 (9,5)	14 (5,1)	3 (1,1)	29 (10,6)	18 (6,6)	23 (8,4)	10 (3,7)	13 (4,8)	16 (5,9)
Insulin glargin°	262	27 (10,3)	24 (9,2)	13 (5,0)	4 (1,5)	27 (10,3)	18 (6,9)	22 (8,4)	13 (5,0)	13 (5,0)	15 (5,7)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse)*											
Dulaglutid 0,75 mg°	164	27 (16,5)	5 (3,0)	7 (4,3)	4 (2,4)	4 (2,4)	18 (11,0)	21 (12,8)	11 (6,7)	15 (9,1)	15 (9,1)
Dulaglutid 1,5 mg°	160	30 (18,8)	10 (6,3)	6 (3,8)	3 (1,9)	1 (0,6)	18 (11,3)	23 (14,4)	9 (5,6)	13 (8,1)	15 (9,4)
Insulin glargin°	165	27 (16,4)	6 (3,6)	7 (4,2)	4 (2,4)	4 (2,4)	18 (10,9)	22 (13,3)	12 (7,3)	13 (7,9)	15 (9,1)

° + Metformin + Glimepirid
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; m: männlich; w: weiblich
Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.1., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE 2.7.1.1

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Abstammung**					**Erkrankungsdauer**	**Therapie zur *Baseline***
		Indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, n (%)	asiatisch n (%)	afroamerikanisch n (%)	Sonstige n (%)	kaukasisch n (%)	**(Jahre)** **MW (SD)**	**1 OAM/≥2 OAM** **n (%)**
H9X-MC-GBDB, AWARD-2								
Dulaglutid 0,75 mg°	272	31 (11,4)	46 (16,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	193 (71,0)	9,28 (5,93)	42 (15,4)/230 (84,6)
Dulaglutid 1,5 mg°	273	29 (10,6)	48 (17,6)	1 (0,4)	2 (0,7)	193 (70,7)	9,13 (6,22)	45 (16,5)/228 (83,5)
Insulin glargin°	262	29 (11,1)	43 (16,4)	2 (0,8)	4 (1,5)	184 (70,2)	8,87 (5,98)	41 (15,6)/221 (84,4)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse*)								
Dulaglutid 0,75 mg°	164	6 (3,7)	34 (20,7)	-	1 (0,6)	123 (75,0)	9,47 (6,19)	21 (12,8)/143 (87,2)
Dulaglutid 1,5 mg°	160	1 (0,6)	37 (23,1)	-	1 (0,6)	121 (75,6)	8,87 (6,41)	20 (12,5)/140 (87,5)
Insulin glargin°	165	7 (4,2)	35 (21,2)	-	0 (0,0)	123 (74,5)	9,08 (5,92)	17 (10,3)/148 (89,7)

° + Metformin + Glimepirid

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

MW: Mittelwert; OAM: orale antihyperglykämische Medikation; SD: Standardabweichung

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.1., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE 2.7.1.1

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

Studie **Gruppe**	**N**	**kardiovaskuläres Risiko****			**HbA_{1c}-Wert (%)** **MW (SD)**	**Gewicht (kg)** **MW (SD)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**
		Hypertension nein/ja, n (%)	Dyslipidämie nein/ja, n (%)	kardiovaskuläre Erkrankungen nein/ja, n (%)			
H9X-MC-GBDB, AWARD-2							
Dulaglutid 0,75 mg°	207	75 (36,2)/132 (63,8)	106 (51,2)/101 (48,8)	188 (90,8)/19 (9,2)	8,13 (0,98)	86,18 (18,15)	31,51 (5,41)
Dulaglutid 1,5 mg°	211	82 (38,9)/129 (61,1)	101 (47,9)/110 (52,1)	193 (91,5)/18 (8,5)	8,18 (1,03)	85,13 (17,9)	31,23 (5,21)
Insulin glargin°	208	84 (40,4)/124 (59,6)	87 (41,8)/121 (58,2)	183 (88)/25 (12)	8,10 (0,95)	87,66 (19,62)	31,91(5,76)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse)*							
Dulaglutid 0,75 mg°	164#				8,08 (1,03)	85,99 (18,61)	31,27 (5,38)
Dulaglutid 1,5 mg°	160#				8,16 (1,02)	86,69 (18,15)	31,38 (5,10)
Insulin glargin°	165#				8,07 (0,92)	87,00 (19,49)	31,51 (5,72)

° + Metformin + Glimepirid

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

** Zusätzlich zur Erfassung von Blutdruck und, Herzfrequenz sowie Ableitung eines EKG wurde das kardiovaskuläre Risiko unter Anderem anhand von vorbestehender Hypertension, Dyslipidämie und kardiovaskulärer Erkrankungsgeschichte (definiert als mindestens eine der folgenden Erkrankungen: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierung, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit, *Lower Extremity Or Carotid Artery Revascularization*, oder dokumentierte koronare Herzkrankheit) evaluiert.

#Das kardiovaskuläre Risiko bei Studienbeginn wurde in der Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt.

BMI: *Body Mass Index*, HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, kg: Kilogramm MW: Mittelwert; m: Meter; SD: Standardabweichung,

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.1., *post-hoc* Analysen Tabelle DE 2.7.1.1

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.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid (beide Dosierungen: 0,75 mg/1,5 mg) in der Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber Insulin glargin in der Kombination mit Metformin und Glimepirid zu zeigen. Als primärer Endpunkt wurde hierzu die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Zeitpunkt 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert analysiert (Abschnitt 4.3.1.3). Weitere Endpunkte zu *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *Sicherheit* und *Nebenwirkungen* der Therapie bildeten die Bewertungsgrundlage der vergleichenden Behandlung für dieses multifaktorielle Krankheitsbild des Typ 2 Diabetes.

Bei der in die Bewertung eingehenden Studie (AWARD-2) handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung wurde durch ein *Interactive Voice Response System* durchgeführt.

Die Studie war eine (1:1:1)-randomisierte, ambulant durchgeführte, 78-wöchige Phase-III-Studie. Der Vergleichsarm (Insulin glargin) war *open-label* und die Interventionsarme (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) waren bezüglich der Dosierung doppelt verblindet. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid in der Kombination mit Metformin und Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin in der Kombination mit Metformin und Glimepirid.

In die Studie AWARD-2 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM eingeschlossen, die trotz einer Therapie mit einem, zwei oder drei oralen antihyperglykämischen Medikamenten (OAM) (von denen wenigstens eines Metformin oder ein Sulfonylharnstoff sein musste), zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Dabei musste der HbA_{1c}–Wert der Patienten entsprechend den Einschlusskriterien ≥ 7 % und ≤ 11 % während des Screenings sein, sofern sie eine OAM Monotherapie erhielten bzw. ≥ 7 % und ≤ 10 %, sofern sie zwei oder drei OAM in Kombination erhielten. Als weitere Einschlusskriterien galten ein stabiles Körpergewicht (± 5 %) für wenigstens drei Monate und ein *Body Mass Index* (BMI) ≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2.

Die Studie AWARD-2 gliederte sich nach der Patientenselektion (*Screening*, Visit 1) in vier Studienphasen: Eine zehnwöchige *Lead-in* Phase, eine 52-wöchige primäre Behandlungsphase, eine Gesamtbehandlungsphase von 78 Wochen und eine vierwöchige *Follow-Up* Phase. Zum Zeitpunkt des *Screening* wurden die Patienten hinsichtlich der Einschlusskriterien selektiert. Die Patienten wurden zunächst angewiesen ihre Behandlung mit OAM nicht zu verändern. Erst in der *Lead-in* Phase wurden dann alle Patienten innerhalb des lokal zugelassenen Dosisbereichs auf die maximale verträgliche Metformin- und Glimepirid-Dosierung, mindestens jedoch 1.500 mg Metformin bzw. 4 mg Glimepirid, eingestellt. Die *Follow-up* Phase diente der Erhebung von Sicherheitsparametern nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 810 Patienten mit T2DM in die drei Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: 272/273, Insulin glargin: 262 Patienten, 3 Patienten erhielten keine Medikation). Die Therapie der Patienten setzte sich aus einer einmal wöchentlichen, subkutanen Injektion von entweder 0,75 mg oder 1,5 mg Dulaglutid bzw. einer einmal täglichen, subkutanen Injektion von Insulin glargin (zieltitriert basierend auf den Nüchternglukosewerten nach einem im Studienprotokoll vorgegebenen Algorithmus, gemäß Kennedy *et al*. 2006 (79) in Kombination mit Metformin (≥ 1.500 mg) und Glimepirid (≥ 4 mg) zusammen.

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 %, Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- 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
- LBSS

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil der 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

Sensitivitätsanalyse:

Für die folgenden Endpunkte

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 HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} *Composite Endpoints*
- Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie
- Todesfälle

wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, welche eine Subpopulation von Patienten einschloss, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27).

Zwischen den Behandlungsarmen waren die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulation insgesamt vergleichbar. Das durchschnittliche Alter in der AWARD-2 Studie (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) lag bei 56,56/56,24/57,21 Jahren. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer betrug in der Studie AWARD-2 50,0/47,3/48,9 %. Auch die Verteilung der Abstammung der Studienteilnehmer war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten Patienten der AWARD-2-Studie waren kaukasischer Abstammung (71,0/70,7/70,2 %). Die Patienten der drei Behandlungsgruppen wiesen eine vergleichbare Erkrankungsdauer auf (9,28/9,13/8,87 Jahre). Der mittlere HbA_{1c}-Wert-Ausgangswert lag bei 8,13/8,18/8,10 %. Das mittlere Körpergewicht war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (86,18/85,13/87,66 kg). Der mittlere BMI lag für die AWARD-2-Studie bei 31,51/31,23/31,91 kg/m².

Aufgrund des internationalen, multizentrischen Studiendesigns sind Unterschiede in Bezug auf Ethnizität und Länderzugehörigkeit der Studienpopulation im Vergleich zur Zielpopulation der Nutzenbewertung anzunehmen. Allerdings ist der größte Teil der Studienpopulation kaukasischer Abstammung (71,0/70,7/70,2 %).

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

Die aktuelle DEGS1-Studie des Robert Koch-Instituts, die die Diabetesprävalenz repräsentativ für Deutschland von Personen zwischen 18 und 79 Jahren erhoben hat, zeigt eine Prävalenz von 7,2 % in der Bevölkerung (7,0 % bei Männern, 7,4 % bei Frauen), dies entspricht in etwa 4,6 Millionen Einwohnern (80). 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 (81). 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 (7). Selbst bei Vorliegen eines deutlich pathologischen Blutglukoseprofils werden Symptome der Hyperglykämie oft nicht wahrgenommen. Der Manifestationsgipfel der Erkankung 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 %) (82). Begleiterkrankungen bzw. Komplikationen liegen oft bereits bei Diagnose eines Typ 2 Diabetes vor.

Aufgrund dieser Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass die in der Studie AWARD-2 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten können und somit die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Sensitivitätsanalyse

In der Studie AWARD-2 wurde Patienten eine Glimepirid-Dosierung bis zur maximalen lokal zugelassen Dosis gestattet. Da diese maximal erlaubte Dosis in einigen Ländern dieser internationalen Studie über 6 mg lag, wurden Patienten in der Studie mit Glimepirid Dosen über 6 mg behandelt (27). Um eine mögliche Verzerrung zu evaluieren, wurde daher eine Sensitivitätsanalyse in einer Subpopulation der Patienten aus der AWARD-2 Studie durchgeführt, in der diejenigen Patienten, die eine höhere als die in Deutschland maximal zulässige Dosierung erhalten hatten, ausgeschlossen wurden (Abschnitt 4.3.1.3).

Diese Subpopulation umfasste 489 der 807 Patienten der ITT-Population (60,6%) und war im Hinblick auf die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika mit der ursprünglichen Studienpopulation vergleichbar. Die Ausgangscharakteristika der Patienten dieser Subpopulation sind in Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-22 zusammengefasst: Das durchschnittliche Alter in der AWARD-2 Studie (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) lag bei 56,56/56,24/57,21 Jahren und in der betrachteten Subpopulation bei 56,83/58,22/58,98 Jahren. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer betrug in der Studie AWARD-2 unter Berücksichtigung der gesamten Population 50,0/47,3/48,9 %, innerhalb der Subpopulation lag dieser bei 47,6/44,4/47,3 %. In Hinblick auf die Abstammung der Studienteilnehmer waren die Populationen ebenfalls ähnlich. Die meisten Patienten der AWARD-2-Studie waren kaukasischer Abstammung (71,0/70,7/70,2 %), wie auch die der Subpopulation (75,0/75,6/74,5 %). Die Patienten wiesen eine vergleichbare Erkrankungsdauer auf 9,28/9,13/8,87 Jahre (AWARD-2 gesamt) im Vergleich zu 9,47/8,87/9,08 Jahren. Der mittlere HbA_{1c}-Wert-Ausgangswert lag bei 8,13/8,18/8,10 % (AWARD-2 gesamt) bzw. 8,08/8,16/8,07 % für die Subpopulation. Das mittlere Gewicht war ähnlich (86,18/85,13/87,66 kg vs. 85,99/86,69/87,00 kg). Der mittlere BMI lag für die AWARD-2-Studie bei 31,51/31,23/31,91 kg/m² und für die Subpopulation bei 31,27/31,38/31,51 kg/m².

Aufgrund der ähnlichen Ausgangscharakteristika der für die Sensitivitätsanalyse betrachteten Subpopulation und der Gesamtstudienpopulation kann davon ausgegangen werden, dass, wie bereits für die Gesamtpopulation beschrieben, auch die in der Subpopulation beobachteten klinischen Effekte und Ergebnisse ebenfalls in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Für den indirekten Vergleich gegenüber der ZVT über den Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid wurde die direkte Vergleichsstudie LAPTOP (Janka 2005) (2) herangezogen. Die Beschreibung des Studiendesigns und der Studienpopulation dieser Studie 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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	ja	ja	nein*	nein*	ja	ja	hoch

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, parallele, aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 78-wöchige Phase-III-Studie.

Eingeschriebene Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) zentral und unabhängig. Der Vergleichsarm mit Insulin glargin war basierend auf der Titrationsnotwendigkeit und insbesondere unter Aspekten der Patientensicherheit *open-label*, während die Dulaglutid-Interventionsarme doppelt verblindet waren. Zur Gewährleistung der Verblindung des Patienten und des Behandlers diente eine identische Studienmedikation (klare Flüssigkeit in identischen Spritzen, identische Medikation mit Lot-Nummern). Weiterhin war direkt in die Studie involviertes internes Personal bezüglich aller nach der Randomisierung erhobenen Wirksamkeitsdaten verblindet.

Aufgrund des *open-label* (*vs.* aktive Vergleichssubstanz) Design wird das Verzerrungspotential der Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfärzte war aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeitpunkte, der Applikationsarten, aber insbesondere auch wegen der notwendigen Zieltitration für Insulin glargin und basierend auf Aspekten der Patientensicherheit hinsichtlich einer Insulin Dosisreduktion bei Hypoglykämien ethisch nicht zulässig und praktisch nicht durchführbar. Das aus diesen Gründen erforderliche offene Studiendesign führt daher methodenimmanent zu einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene.

Abgesehen von dem offenen Studiendesign sprechen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, die verblindete Labordatenerhebung in einem Zentrallabor wo möglich sowie die ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und die Abwesenheit sonstiger Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, unterstreichen die hohe methodische Qualität der erhobenen Daten.

Gestützt 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 geplanten Fallzahl, 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, definierte zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse) wurden. Außerdem wurde zusätzlich zum Auftreten hypoglykämischer Ereignisse das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert, SMBG-Profile erstellt, Tagebuch geführt 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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie	**Mortalität***	**Morbidität**					
		Blutglukosekontrolle					
		HbA_{1c}-Wert#	HbA_{1c} - *Composite Endpoints*##	Veränderungen des Körpergewichtes und BMI	kardiovaskuläre Morbidität**	zerebrovaskuläre Morbidität**	vaskuläre nichtkardiale /nichtzerebrale Morbidität**
H9X-MC-GBDB AWARD-2	nein	ja	ja	ja	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.

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

Die Veränderung des HbA_{1c}-Wert wurde auch im Zusammenhang mit Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) interpretiert. Der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und die Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % wurden ebenfalls in diesem Zusammenhang erfasst.

Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 7 % wurde im Zusammenhang mit dem Fehlen von Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen interpretiert.

BMI: *Body Mass Index*; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin

Quelle: Studienbericht (78)

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**			**Sicherheit/Nebenwirkungen***
	EQ-5D	APPADL/IW-SP	LBSS	
H9X-MC-GBDB AWARD-2	ja	ja	ja	ja

* Unter der Dimension Sicherheit/Nebenwirkungen wurden die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, die Anzahl der Todesfälle, die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE), die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE), die Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod und die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Unter UE von besonderem Interesse fielen UE, die auf Grund des Wirkmechanismus/Verabreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind (das Pankreas- und Gastrointestinaltrakt-betreffende Ereignisse).

APPADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*; EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions und VAS*; IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*;

Quelle: Studienbericht (78)

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.****. 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 ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.****.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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>

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Da Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse 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}-Wert, Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*, Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI), kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und vaskuläre nicht kardio- und nicht zerebrovaskluäre 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-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V5, 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (LOCF ANOCVA/MMRM/Logistische Regression/CMH-Test) • Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert: anhand der absoluten Änderung des HbA_{1c}-Werts (in %) von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA_{1c}-Wert-Messung war Visite 5) bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Die HbA_{1c}-Werte wurde für alle Studienteilnehmer verblindet in einem Zentrallabor bestimmt. • Anteil Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 6,5 % erreichten • Anhand von Studienabbrüchen aufgrund Fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“),:
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MMRM: *Repeated-Measurements* Modell; V: Visite Quelle: Studienbericht (78)	

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-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 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 HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. Der 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 verblindet.

- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen 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. 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	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert#
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
Ausgangswert	272/273	8,13 (0,98)/8,18 (1,03)	-	262	8,10 (0,95)	-	-
26 Wochen	266/263	7,24 (0,97)/7,00 (0,94)	-0,89 (0,05)/-1,16 (0,06)	258	7,48 (0,95)	-0,65 (0,06)	-0,24 [-0,38;-0,10]; < 0,001/ -0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001
52 Wochen	267/263	7,42 (1,08)/7,14 (1,05)	-0,76 (0,06)/-1,08 (0,06)	259	7,56 (1,04)	-0,63 (0,06)	-0,13 [-0,29, 0,02]; 0,050/ -0,45 [-0,60, -0,29]; < 0,001
78 Wochen	267/263	7,56 (1,19)/7,32 (1,26)	-0,62 (0,07)/-0,90 (0,07)	259	7,60 (1,13)	-0,59 (0,07)	-0,03 [-0,21, 0,15]; 0,378/ -0,31 [-0,50, -0,13];< 0,001
26 Wochen*	253/255	7,21 (0,97)/6,99 (0,93)	-0,86 (0,05)/-1,14 (0,05)	244	7,46 (0,92)	-0,62 (0,06)	-0,24 [-0,38, -0,10]; < 0,001/ -0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001
52 Wochen*	226/238	7,29 (1,03)/7,05 (0,92)	-0,68 (0,06)/-1,00 (0,06)	230	7,48 (1,01)	-0,55 (0,06)	-0,13 [-0,29, 0,03]; 0,054/ -0,46 [-0,62, -0,29]; < 0,001
78 Wochen*	204/216	7,37 (1,16)/7,08 (0,98)	-0,50 (0,07)/-0,82 (0,07)	221	7,49 (1,10)	-0,49 (0,07)	-0,02 [-0,22, 0,18];0,424/ -0,33 [-0,53, -0,14]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse**							
Ausgangswert	164/160	8,08 (1,03)/8,15 (1,02)	-	165	8,07 (0,92)	-	-
26 Wochen	159/154	7,25 (1,01)/6,97 (0,92)	-0,86 (0,07)/-1,19 (0,07)	162	7,45 (0,92)	-0,67 (0,07)	-0,19 [-0,36; -0,02]; 0,031/ -0,52 [-0,70; -0,35]; < 0,001,
52 Wochen	160/154	7,36 (1,05)/7,10 (1,01)	-0,74 (0,07)/-1,06 (0,07)	163	7,49 (0,95)	-0,62 (0,07)	-0,12 [-0,30; 0,06]; 0,202/ -0,45 [-0,63; -0,26]; < 0,001
78 Wochen	160/154	7,54 (1,18/7,32 (1,27)	-0,56 (0,09)/-0,84 (0,09)	163	7,51 (0,99)	-0,60 (0,09)	0,05 [-0,17; 0,26] 0,669 -0,23 [-0,45; -0,01]; 0,038

adjustiert für Multiplizität

° + Metformin + Glimepirid.

LOCF Analysen

	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert#

* MMRM Analysen

** Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation die eine Glimepiriddosis von ≤ 6 mg erhielt

KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MMRM: *mixed-effects models for repeated measures* , MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.6, Tabelle GBDB.14.18, *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.7.1.2.

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-GB DB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 273/272**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %							
Ausgangswert	273/272	23 (8,5)/28 (10,3)	262	31 (11,8)	-		
26 Wochen	266/263	122 (45,9)/153 (58,2)	258	84 (32,6)	1,75 [1,231; 2,503]; 0,002/ 2,88 [2,015; 4,120]; < 0,001	1,79 [1,458; 2,190]; < 0,001/ 1,20 [0,944; 1,526]; 0,134	0,133 [0,050; 0,216]; 0,002/ 0,256 [0,174; 0,339]; < 0,001
52 Wochen	267/263	99 (37,1)/140 (53,2)	259	80 (30,9)	1,32 [0,918; 1,894]; 0,134/ 2,55 [1,780; 3,643]; < 0,001	1,72 [1,391; 2,136]; < 0,001/ 1,12 [0,872; 1,432]; 0,380	0,062 [-0,019; 0,143]; 0,160/ 0,223 [0,141; 0,306]; < 0,001
78 Wochen	267/263	91 (34,1)/129 (49,0)	259	79 (30,5)	1,18 [0,817; 1,699]; 0,380/ 2,19 [1,533; 3,139]; < 0,001	1,12 [0,872; 1,432]; 0,380/ 1,61 [1,289; 2,006]; < 0,001	0,036 [-0,044; 0,116]; 0,433/ 0,185 [0,103; 0,268]; < 0,001
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % (Sensitivitätsanalyse*)							
26 Wochen	159/154	73 (45,9)/93 (60,4)	162	52 (32,1)	1,80 [1,140; 2,827]; 0,011/ 3,23 [2,033; 5,117]; < 0,001	1,43 [1,081; 1,893]; 0,011/ 1,88 [1,454; 2,435]; < 0,001	0,138 [0,032; 0,244]; 0,015/ 0,283 [0,177; 0,388]; < 0,001
52 Wochen	160/154	65 (40,6)/83 (53,9)	163	54 (33,1)	1,38 [0,877; 2,174]; 0,163/ 2,36 [1,498; 3,718]; < 0,001	1,23 [0,920; 1,635]; 0,163/ 1,63 [1,251; 2,115]; < 0,001	0,075 [-0,030; 0,180]; 0,200/ 0,208 [0,101; 0,315]; < 0,001
78 Wochen	160/154	54 (33,8)/81 (52,6)	163	49 (30,1)	1,19 [0,742; 1,893]; 0,477/ 2,58 [1,629; 4,092]; < 0,001	1,12 [0,816; 1,545]; 0,477/ 1,75 [1,325; 2,311]; < 0,001	0,037 [-0,065; 0,138]; 0,554/ 0,225[0,120; 0,331]; < 0,001
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %							
Ausgangswert	273/272	0 (0,0)/0 (0,0)	262	0 (0,0)	-		
26 Wochen	266/263	74 (27,8)/97 (36,9)	258	40 (15,5)	2,10 [1,365; 3,232]; < 0,001/ 3,18 [2,092; 4,847]; < 0,001	1,79 [1,272; 2,532]; < 0,001/ 2,38 [1,717; 3,295]; < 0,001	0,123 [0,054; 0,193]; < 0,001/ 0,214 [0,141; 0,287]; < 0,001
52 Wochen	267/263	60 (22,5)/71 (27,0)	259	35 (13,5)	1,86 [1,174; 2,932]; 0,008/ 2,37 [1,512; 3,706]; < 0,001	1,66 [1,137; 2,432]; 0,008/ 2,00 [1,385; 2,882]; < 0,001	0,090 [0,024; 0,155]; 0,011/ 0,135 [0,067; 0,203]; < 0,001
78 Wochen	267/263	59 (22,1)/74 (28,1)	259	43 (16,6)	1,42 [0,921; 2,205]; 0,111/ 1,97 [1,288; 3,004]; 0,002	1,33 [0,934; 1,896]; 0,111/ 1,69 [1,213; 2,368]; 0,002	0,055 [-0,012; 0,122]; 0,138/ 0,115 [0,045; 0,186]; 0,002

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % (Sensitivitätsanalyse*)							
26 Wochen	159/154	44 (27,7)/58 (37,7)	162	26 (16,0)	2,00 [1,161; 3,451]; 0,012/ 3,16 [1,858; 5,376]; < 0,001	1,72 [1,119; 2 ,658]; 0,012/ 2,35 [1,563; 3,524]; < 0,001	0,116 [0,027; 0,206]; 0,017/ 0,216 [0,121; 0,311]; < 0,001
52 Wochen	160/154	37 (23,1)/43 (27,9)	163	23 (14,1)	1,83 [1,031; 3,251]; 0,037/ 2,36 [1,341; 4,146]; 0,002	1,64 [1,022; 2,629]; 0,037/ 1,98 [1,254; 3,122]; 0,002	0,090 [0,006; 0,175]; 0,052/ 0,138 [0,049; 0,227]; 0,004
78 Wochen	160/154	36 (22,5)/44 (28,6)	163	28 (17,2)	1,40 [0,807; 2,428]; 0,230/ 1,93 [1,128; 3,298]; 0,016	1,31 [0,841; 2,040]; 0,230/ 1,66 [1,093; 2,530]; 0,016	0,053 [-0,034; 0,140]; 0,289/ 0,114 [0,022; 0,206]; 0,022

° + Metformin + Glimepirid.

LOCF Analysen (unadjustiert)

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

ARD: absolute Risikodifferenz; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.7; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.1.1 - Tabelle DE1.1.5, Tabelle DE2.7.1 – Tabelle DE.2.7.6

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert – Studienabbrüche aufgrund „fehlender Wirksamkeit (*lack of efficacy*)“ 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“)							
78 Wochen	272/273	1 (0,4)/1 (0,4)	262	0 (0,0)	2,90 [0,051; Inf]; 1,000/ 2,89 [0,051; Inf]; 1,000	7,12 [0,141; 359,190]; 1,000#/ 7,10 [0,141; 357,975]; 1,000#	0,004 [-0,081; 0,089]; 1,000/ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000

° + Metformin + Glimepirid

Peto’s *Odds Ratio*

ARD: absolute Risikodifferenz ;KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.4.5

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert:

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 (7) 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 (8, 9). 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 8,13/8,18 % und 8,10 % für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin, wurde der HbA_{1c}-Wert bis zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich um 0,89/1,16 % bzw. um 0,65 % reduziert. Zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin in der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; adjustierter p-$Wert_{Überlegenheit}$: -0,24 [-0,38; -0,10]; < 0,001/-0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001).

Zum Zeitpunkt 52 Wochen (primärer Endpunkt) zeigte sich eine statistisch signifikant stärkere mittlere HbA_{1c}-Reduktion unter einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg von 1,08 % im Vergleich zu einer HbA_{1c}-Senkung um im Mittel 0,63 % unter einer Behandlung mit Insulin glargin (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; adjustierter p-$Wert_{Überlegenheit}$: -0,45 [-0,60, -0,29]; < 0,001). Unter Dulaglutid 0,75 mg ergab sich nach 52 Wochen Behandlung eine mittlere HbA_{1c}-Senkung von 0,76 %. Diese HbA_{1c}-Senkung war statistisch signifikant nichtunterlegen (Nichtunterlegenheitsgrenze 0,4%), aber nicht überlegen zu Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; adjustierter p-$Wert_{Überlegenheit}$: -0,13 [-0,29, 0,02]; 0,050.

Der HbA_{1c}-Wert wurde zum Zeitpunkt 78 Wochen durch Dulaglutid um im Mittel 0,62/0,90 % im Vergleich zu durchschnittlich 0,59 % unter einer Behandlung mit Insulin glargin reduziert. Zum Zeitpunkt 78 Wochen war nur die HbA_{1c}-Reduktion unter einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant stärker als im Insulin glargin Arm (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dulaglutid/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; adjustierter p-$Wert_{Überlegenheit}$: -0,03 [-0,21, 0,15]; 0,378/-0,31 [-0,50, -0,13]; <0,001).

Hinsichtlich der mittleren HbA_{1c}-Senkung vom Ausgangswert ist sowohl die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg als auch die mit Dulaglutid 1,5 mg einer Behandlung mit Insulin glargin zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant überlegen. Zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen ist Dulaglutid 0,75 mg der Insulin glargin Therapie nichtunterlegen und Dulaglutid 1,5 mg weiterhin statistisch signifikant überlegen. Die zusätzliche Analyse auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigte mit einer durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,86/1,14 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu 0,62 % für Insulin glargin zum Zeitpunkt 26 Wochen, 0,68/1,00 % im Vergleich zu 0,55 % zum Zeitpunkt 52 Wochen und 0,50/0,82 % und 0,49 % zum Zeitpunkt 78 Wochen, die Ergebnisse aus der primären Analyse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; adjustierter $p\text{-Wert}_{\text{Überlegenheit}}$: 26 Wochen: -0,24 [-0,38, -0,10]; < 0,001/-0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001/52 Wochen: -0,13 [-0,29, 0,03]; 0,054/-0,46 [-0,62, -0,29]; < 0,001/78 Wochen: -0,02 [-0,22, 0,18]; 0,424/-0,33 [-0,53, -0,14]; < 0,001).

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27), ergab konsistente Ergebnisse für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu den Analysen der ITT-Population:

Mit einer durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,81/1,18 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu 0,64 % für Insulin glargin zum Zeitpunkt 26 Wochen, 0,70/1,05 % im Vergleich zu 0,58 % zum Zeitpunkt 52 Wochen und 0,52/0,83 % und 0,56 % zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich auch in dieser Subpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg zu den drei Erhebungszeitpunkten, sowie ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; unadjustierter $p\text{-Wert}_{\text{Überlegenheit}}$: 26 Wochen:-0,19 [-0,36; -0,02]; 0,031/-0,52 [-0,70; -0,35]; < 0,001/52 Wochen: -0,12 [-0,30; 0,06]; 0,202/-0,45 [-0,63; -0,26]; < 0,001/78 Wochen: 0,05 [-0,17; 0,26] 0,669/-0,23 [-0,45; -0,01]; 0,038).

Analog 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 (7).

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %

Ein statistisch signifikant größerer Anteil (45,9/58,2 %) der Patienten mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg Behandlung erreichte zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, wohingegen nur 32,6 % der Patienten unter einer Insulin glargin Behandlung diesen Wert unterschritten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [1,231; 2,503]; 0,002/2,88 [2,015; 4,120]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 37,1/53,2 % und 30,9 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, zum Zeitpunkt 78 Wochen waren es 34,1/49,1 % und 30,5 %, womit Dulaglutid 1,5 mg auch bei längerer Behandlung bei einem im Vergleich zur Insulin glargin Behandlung statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten zu einem HbA_{1c}-Wert unterhalb des definierten Grenzwertes führte (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,32 [0,918; 1,894]; 0,134/2,55 [1,780; 3,643]; < 0,001/78 Wochen: 1,18 [0,817; 1,699]; 0,380/2,19 [1,533; 3,139]; < 0,001).

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27), bestätigte die Ergebnisse.

Ein statistisch signifikant größerer Anteil (45,9/60,4 %) der Patienten in dieser Subpopulation mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg-Behandlung erreichte zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, wohingegen nur 32,1 % Patienten mit Insulin glargin-Behandlung diesen Wert erreichten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,80 [1,140; 2,827]; 0,011/3,23 [2,033; 5,117]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 40,6/53,9 % und 33,1 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, zum Zeitpunkt 78 Wochen waren es 33,8/52,6 % und 30,1 % respektive, Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,38 [0,877; 2,174]; 0,163/2,36 [1,498; 3,718]; < 0,001/78 Wochen: 1,19 [0,742; 1,893]; 0,477/2,58 [1,629; 4,092]; < 0,001).

Die geschätzten, adjustierten OR aus den logistischen Regressionsmodellen waren bis auf eine Ausnahme (Dulaglutid 0.75 mg vs. Insulin glargin; Sensitivitätsanalyse 78 Wochen) numerisch höher als die unadjustierten OR und resultierten in denselben Schlussfolgerungen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population.

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 %

Zum Zeitpunkt 26 Wochen hatten 27,8/36,9 % bzw. 15,5 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. Insulin glargin einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreicht Dieser Anteil war damit für Dulaglutid (beide Dosierungen) statistisch signifikant höher als in der Insulin glargin Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,10 [1,365; 3,232]; < 0,001/3,18 [2,092; 4,847]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich dieser Vorteil für Dulaglutid ebenfalls. Hier erreichten 22,5/27,0 % bzw. 13,5 % einen HbA_{1c}-Wert von 6.5% oder darunter, (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,86 [1,174; 2,932]; 0,008/2,37 [1,512; 3,706]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen waren es 22,1/28,1 % und 16,6 %, sodass der statistisch signifikante Vorteil sich für Dulaglutid 1,5 mg auch zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,42 [0,921; 2,205]; 0,111/1,97 [1,288; 3,004]; 0,002).

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 % (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten, bestätigte die Ergebnisse ebenfalls (27).

Der Anteil der Patienten in dieser Subpopulation, die einen HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 27,7/37,7 % bzw. 16,0 % und war damit für Dulaglutid statistisch signifikant höher als in der Insulin glargin Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,00 [1,161; 3,451]; 0,012/3,16 [1,858; 5,376]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war dieser Vorteil weiterhin vorhanden. Hier erreichten 23,1/27,9 % bzw. 14,1 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert von 6,5 % oder darunter, (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,83 [1,031; 3,251]; 0,037/2,36 [1,341; 4,146]; 0,002). Zum Zeitpunkt 78 Wochen waren es 22,5/28,6 % und 17,2 %, sodass der statistisch signifikante Vorteil für die Dulaglutid 1,5 mg Dosierung auch zum Zeitpunkt 78 Wochen erhalten geblieben war (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: unadjustierter OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,40 [0,807; 2,428]; 0,230/1,93 [1,128; 3,298]; 0,016).

Die geschätzten adjustierten OR aus den logistischen Regressionsmodellen waren generell numerisch höher als die unadjustierten OR und resultierten in denselben Schlussfolgerungen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population.

Anzahl der Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“)

Insgesamt brachen zwei Patienten die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) ab. Diese Patienten waren mit Dulaglutid behandelt worden, je ein Patient mit der Dulaglutid 0,75 bzw. 1,5 mg Dosierung. Auf der Basis dieser insgesamt sehr kleinen Zahlen ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,90 [0,051; Inf]; 1,000/2,89 [0,051; Inf]; 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 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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 Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints* – 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 „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V5, 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (Logistische Regression, LOCF) • Anteil Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien seit der letzten Visiste (zur Definition bestätigte symptomatische Hypoglykämien Tabelle 4–61) • Anteil Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien seit der letzten Visiste (zur Definition nächtliche, schwere Hypoglykämien Tabelle 4–61) • Anteil Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen, ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien seit der letzten Visiste (zur Definition nächtliche, schwere Hypoglykämie Tabelle 4–61) und ohne Gewichtszunahme.
HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin	

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 für
le - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“ 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-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft:

- Das Ausmaß der „Langzeit"-Blutglukosekontrolle, reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert für 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. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

- 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 Ergebnisse 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.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - Composite Endpoints" 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 „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“ 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 273/272**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
Ausgangswert							
26 Wochen	266/263	104 (39,1)/132 (50,2)	258	67 (26,0)	1,83 [1,262; 2,654]; 0,001/ 2,87 [1,987; 4,153]; < 0,001	1,51 [1,167; 1,943]; 0,001/ 1,93 [1,522; 2,454]; < 0,001	0,131 [0,052; 0,211]; 0,002/ 0,242 [0,162; 0,323]; < 0,001
52 Wochen	267/263	85 (31,8)/119 (45,3)	259	61 (23,6)	1,52 [1,031; 2,229]; 0,034/ 2,68 [1,842; 3,907]; < 0,001	1,35 [1,021; 1,790]; 0,034/ 1,92 [1,486; 2,483]; < 0,001	0,830 [0,007; 0,159]; 0,043/ 0,217 [0,138; 0,296]; < 0,001
78 Wochen	267/263	79 (29,6)/118 (44,9)	259	68 (26,3)	1,18 [0,806; 1,729]; 0,394/ 2,29 [1,582; 3,304]; < 0,001	1,13 [0,856; 1,484]; 0,394/ 1,71 [1,339; 2,181]; < 0,001	0,033 [-0,043; 0,110]; 0,451/ 0,186 [0,106; 0,267]; < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Sensitivitätsanalyse)*							
Ausgangswert							
26 Wochen	159/154	63 (39,6)/80 (52,0)	162	41 (25,3)	1,94 [1,203; 3,117]; 0,006/ 3,19 [1,985; 5,129]; < 0,001	1,57 [1,129; 2,171]; 0,006/ 2,05 [1,513; 2,785]; < 0,001	0,143 [0,042; 0,244]; 0,009/ 0,266 [0,163; 0,370]; < 0,001
52 Wochen	160/154	58 (36,3)/74 (48,1)	163	43 (26,4)	1,59 [0,987; 2,551]; 0,056/ 2,58 [1,613; 4,132]; < 0,001	1,37 [0,989; 1,909]; 0,056/ 1,82 [1,343; 2,470]; < 0,001	0,099 [-0,002; 0,199]; 0,073/ 0,217 [0,113; 0,321]; < 0,001
78 Wochen	160/154	48 (30,0)/73 (47,4)	163	43 (26,4)	1,20 [0,736; 1,943]; 0,470/ 2,52 [1,571; 4,026]; < 0,001	1,14 [0,802; 1,612]; 0,470/ 1,80 [1,324; 2,439]; < 0,001	0,036 [-0,062; 0,134]; 0,549/ 0,210 [0,106; 0,314]; < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien							
Ausgangswert							
26 Wochen	266/263	109 (41,0)/141 (53,6)	258	74 (28,7)	1,73 [1,200; 2,484]; 0,003/ 2,87 [2,000; 4,130]; < 0,001	1,43 [1,123; 1,817]; 0,003/ 1,87 [1,496; 2,336]; < 0,001	0,123 [0,042; 0,204]; 0,004/ 0,249 [0,168; 0,331]; < 0,001
52 Wochen	267/263	91 (34,1)/130 (49,4)	259	67 (25,9)	1,48 [1,017; 2,158]; 0,040/ 2,80 [1,938; 4,049]; < 0,001	1,32 [1,001; 1,718]; 0,040/ 1,91 [1,504; 2,428]; < 0,001	0,082 [0,004/ 0,160]; 0,050/ 0,236 [0,155/ 0,316]; < 0,001
78 Wochen	267/263	79 (29,6)/121 (46,0)	259	69 (26,6)	1,16 [0,791; 1,693]; 0,452/ 2,35 [1,626/ 3,387]; < 0,001	1,11 [0,844; 1,461]; 0,452/ 1,73 [1,357; 2,197]; < 0,001	0,029 [-0,047; 0,109]; 0,513/ 0,194 [0,113; 0,274]; < 0,001

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (Sensitivitätsanalyse)*							
Ausgangswert							
26 Wochen	159/154	66 (41,5)/89 (57,8)	162	46 (28,4)	1,79 [1,124; 2,849]; 0,014/ 3,45 [2,163; 5,513]; < 0,001	1,46 [1,076; 1,986]; 0,014/ 2,04 [1,539; 2,691]; < 0,001	0,131 [0,028; 0,235]; 0,019/ 0,294 [0,190; 0,398]; < 0,001
52 Wochen	160/154	59 (36,9)/77 (50,0)	163	50 (30,7)	1,32 [0,831; 2,097]; 0,239/ 2,26 [1,428; 3,576]; < 0,001	1,20 [0,884; 1,634]; 0,239/ 1,63 [1,232; 2,156]; < 0,001	0,062 [-0,041; 0,165]; 0,289/ 0,193 [0,087; 0,299]; < 0,001
78 Wochen	160/154	47 (29,4)/75 (48,7)	163	44 (27,0)	1,12 [0,693; 1,827]; 0,634/ 2,57 [1,607; 4,102]; < 0,001	1,09 [0,768; 1,542]; 0,634/ 1,80 [1,337; 2,435]; < 0,001	0,024 [-0,074; 0,122]; 0,725/ 0,217 [0,113; 0,321]; < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien							
Ausgangswert							
26 Wochen	266/263	78 (29,3)/106 (40,3)	258	27 (10,5)	3,55 [2,201; 5,726]; < 0,001/ 5,78 [3,615; 9,229]; < 0,001	2,80 [1,873; 4,192]; < 0,001/ 3,85 [2,618; 5,666]; < 0,001	0,189 [0,122; 0,255]; < 0,001/ 0,298 [0,228; 0,368]; < 0,001
52 Wochen	267/263	62 (23,2)/100 (38,0)	259	33 (12,7)	2,07 [1,304; 3,290]; 0,002/ 4,20 [2,700; 6,537]; < 0,001	1,82 [1,239; 2,682]; 0,002 2,98 [2,094; 4,252]; < 0,001	0,105 [0,040; 0,170]; 0,003/ 0,253 [0,181; 0,324]; < 0,001
78 Wochen	267/263	56 (21,0)/94 (35,7)	259	27 (10,4)	2,28 [1,389; 3,743]; < 0,001/ 4,78 [2,982; 7,659]; < 0,001	2,01 [1,314; 3,081]; < 0,001 3,43 [2,317; 5,074]; < 0,001	0,105 [0,044; 0,167]; < 0,001/ 0,253 [0,184; 0,322]; < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien (Sensitivitätsanalyse)*							
Ausgangswert							
26 Wochen	159/154	49 (30,8)/71 (46,1)	162	21 (13,0)	2,99 [1,694; 5,282]; < 0,017 5,74 [3,290; 10,028]; < 0,001	2,38 [1,498; 3,773]; < 0,001/ 3,56 [2,304; 5,489]; < 0,001	0,179 [0,090, 0,267]; < 0,001/ 0,331 [0,237; 0,426]; < 0,001
52 Wochen	160/154	38 (23,8)/61 (39,6)	163	28 (17,2)	1,50 [0,870; 2,593]; 0,143/ 3,16 [1,881; 5,317]; < 0,001	1,38 [0,893; 2,140]; 0,143/ 2,31 [1,562; 3,404]; < 0,001	0,066 [-0,022; 0,153]; 0,185/ 0,224 [0,128; 0,321]; < 0,001
78 Wochen	160/154	34 (21,3)/59 (38,31)	163	20 (12,3)	1,93 [1,057; 3,523]; 0,031/ 4,44 [2,512; 7,849]; < 0,001	1,73 [1,043; 2,877]; 0,031/ 3,12 [1,977; 4,930]; < 0,001	0,090 [0,009; 0,171]; 0,044/ 0,260 [0,169; 0,352]; < 0,001

° + Metformin + Glimepirid.

LOCF Analysen (unadjustiert)

ARD: absolute Risikodifferenz ; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.7, *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.1.1 - Tabelle DE.1.1.5, Tabelle DE.2.7.1 – Tabelle DE.2.7.6

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite-Endpoints*:

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 (7) 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 (8, 9).

Der HbA_{1c}-Wert wurde als primärer Endpunkt gewählt, da er als wichtigster Parameter zur Operationalisierung des Behandlungserfolgs die mittel- bis langfristige Einstellung der Blutglukose widerspiegelt.

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko und oder einer Gewichtszunahme verbunden sein sollte, wurden als sekundäre Endpunkte folgende *Composite Endpoints* ermittelt, die sowohl den Verlauf des HbA_{1c}-Wert als auch das Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes berücksichtigen:

- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen wiesen 39,1/50,2 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % auf, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien (hypoglykämisches Ereignis mit Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL/3,9 mmol/L) aufgetreten waren. Im Insulin glargin Arm war dieses bei 26,0 % der Patienten der Fall. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war dies bei 31,8/45,3 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und 23,6 % der Patienten unter Insulin glargin-Behandlung der Fall. Unter Dulaglutid erreichten sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,83 [1,262; 2,654]; 0,001/2,87 [1,987; 4,153]; < 0,001) als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufgetreten waren, als unter der Vergleichsbehandlung mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,52 [1,031; 2,229]; 0,034/2,68 [1,842; 3,907]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen wiesen 29,6/44,9% der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, HbA_{1c}-Werte < 7 % auf, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufgetreten waren, unter Insulin glargin waren es 26,3 % , sodass der statistisch signifikante Vorteil sich für Dulaglutid 1,5 mg auch zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 78 Wochen: 1,18 [0,806; 1,729]; 0,394/2,29 [1,582; 3,304]; < 0,001).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27), bestätigte die Ergebnisse.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen wiesen 39,6/52,0 % der Patienten in dieser Subpopulation, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, HbA_{1c}-Werte < 7 % auf, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien (hypoglykämisches Ereignis mit Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) auftraten. Im Insulin glargin Arm war dieses bei 25,3 % der Patienten der Fall. Die Behandlung mit Dulaglutid führt zum Zeitpunkt 26 Wochen zu einer statistisch signifikant höheren HbA_{1c}-Wert Zielwerterreichung ohne Hypoglykämien als die Vergleichsbehandlung mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,94 [1,203; 3,117]; 0,006/3,19 [1,985; 5,129]; < 0,001).

Zum Zeitpunkt 52 Wochen wiesen 36,3/48,1 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und 26,4 % der Patienten unter Insulin glargin-Behandlung einen HbA_{1c}-Wert < 7 % auf, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien auftraten. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Insulin glargin für Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [0,987; 2,551]; 0,056/2,58 [1,613; 4,132]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen wiesen 30,0/47,4% der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden einen HbA_{1c}-Wert < 7 % auf ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien auftraten, unter Insulin glargin waren es 26,4 % , sodass der statistisch signifikante Vorteil sich für Dulaglutid 1,5 mg auch zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,20 [0,736;1,943];0,470/2,52 [1,571;4,026];< 0,001).

Die geschätzten OR aus der Subpopulation waren bis auf eine Ausnahme (Dulaglutid 1.5 mg vs. Insulin glargin; 52 Wochen) numerisch höher als in der ITT-Population. Nur für Dulaglutid 0.75 mg *vs.* Insulin glargin zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde in der Sensitivitätsanalyse im Vergleich zur ITT-Population das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Das Ergebnis war aber gleichgerichtet und konsistent mit dem Ergebnis der ITT-Population. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen können somit insgesamt als konsistent mit den Ergebnissen der Analysen der ITT-Population angesehen werden.

<u>Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))</u>

Der Patientenanteil mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien war zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,73 [1,200; 2,484]; 0,003/2,87 [2,000; 4,130]; < 0,001) und auch zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,48 [1,017; 2,158]; 0,040/2,80 [1,938; 4,049]; < 0,001) in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 41,0/53,6 % der Patienten unter Dulaglutid und 28,7 % der Patienten unter Insulin glargin einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne dass nächtliche oder schwere Hypoglykämien aufgetreten waren. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es 34,1/49,4 % bzw. 25,9 % der Patienten. Zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil nur noch für Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dulaglutid vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,16 [0,791; 1,693]; 0,452/2,35 [1,626/ 3,387]; < 0,001) war aber auch für Dulaglutid 0,75mg gleichgerichtet konsistent. Unter Insulin glargin erreichten 26,6% der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne dass nächtliche oder schwere Hypoglykämien auftraten. Unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) lag dieser Anteil bei 29,6/46,0 %.

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27), bestätigte die Ergebnisse.

Der Patientenanteil mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien war zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,79 [1,124; 2,849]; 0,014/3,45 [2,163; 5,513]; < 0,001) in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 41,5/57,8% der Patienten unter Dulaglutid und 28,4 % der Patienten unter Insulin glargin-Behandlung einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne dass nächtliche oder schwere Hypoglykämien aufgetreten waren. Zum Zeitpunkt 52 Wochen und 78 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für die 1,5 mg Dosierung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dulaglutid/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,32 [0,831; 2,097]; 0,239/2,26 [1,428; 3,576]; < 0,001/78 Wochen: 1,12 [0,693; 1,827]; 0,634/2,57 [1,607; 4,102]; < 0,001) und war für Dulaglutid 0,75mg konsistent gleichgerichtet. Es wurde zum Zeitpunkt 52 Wochen ein Patientenanteil von 36,9/50,0 % mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien unter Dulaglutid und 30,7 % unter Insulin glargin beobachtet. Zum Zeitpunkt 78 Wochen waren es 29,4/48,7 % und 27,0 %.

Die geschätzten OR aus den Sensitivitätsanalysen waren numerisch teilweise höher, teilweise niedriger als die geschätzten OR basierend auf der ITT-Population, aber insgesamt alle gleichgerichtet und somit konsistent.

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))

In beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wiesen sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen und 78 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit Ausgangswert ≤ 0 %) und ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien auf. Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren dies 29,3/40,3 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) und 10,5% in der Vergleichsgruppe Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,55 [2,201; 5,726]; < 0,001/5,78 [3,615; 9,229]; < 0,001). Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen war der Unterschied mit 23,2/38,0 % der Patienten und 12,7 % der Patienten statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,07 [1,304; 3,290]; 0,002/4,20 [2,700; 6,537]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen wiesen 21,0/35,7 % und 10,4 % einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien auf (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,28 [1,389; 3,743]; < 0,001/4,78 [2,982; 7,659]; < 0,001).

Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27), bestätigte die Ergebnisse.

In beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wiesen sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch zum Zeitpunkt 78 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit Ausgangswert ≤ 0 %) und ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien auf, zum Zeitpunkt 52 Wochen traf dies für die 1,5 mg Dosierung zu, während der Anteil unter Dulaglutid 0,75mg konsistent gleichgerichtet weiterhin statistisch nicht signifikant größer war. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 30,8/46,1 % der Patienten im Dulaglutid-Arm (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien. In der Vergleichsgruppe Insulin glargin waren es 13,0 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,99 [1,694; 5,282]; < 0,001/5,74 [3,290; 10,028]; < 0,001). Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen war der Unterschied mit 23,8/39,6 % der Patienten und 17,2 % der Patienten für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant besser als unter der Behandlung mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,50 [0,870; 2,593]; 0,143/3,16 [1,881; 5,317]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen wiesen 21,3/38,3 % und 12,3 % einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien auf, mit einem statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,93 [1,057; 3,523]; 0,031/4,44 [2,512; 7,849]; < 0,001).

Die geschätzten OR aus der Subpopulation waren insgesamt numerisch niedriger als in der ITT-Population. Dies resultierte nur für Dulaglutid 0.75mg vs. Insulin glargin zum Zeitpunkt 52 Wochen in der Sensitivitätsanalyse in einem p-Wert oberhalb von 0,05. Dieses Ergebnis sowie alle anderen Ergebnisse auf der Basis der Subpopulation waren insgesamt gleichgerichtet und konsistent mit dem Ergebnis der ITT-Population.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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 Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (LOCF ANCOVA/MMRM) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Anhand der absoluten Änderung des BMI (in kg/m^2)
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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)“ 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-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential 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 die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

- Zudem sind Körpergewicht und Körpergröße Messwerte, die frei von Subjektivität erhoben werden können.

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

Tabelle 4-39: 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
Ausgangswert	270/272	86,4 (18,01)/85,2 (17,81)	-	259	87,6 (19,69)	-	-
26 Wochen	270/272	85,1 (18,13)/83,6 (18,01)	-1,47 (0,20)/-1,82 (0,20)	259	88,9 (20,06)	1,01 (0,2)	-2,48 [-2,99; -1,99]; < 0,001/ -2,83 [-3,33; -2,33]; < 0,001
52 Wochen	270/272	85,2 (18,7)/83,5 (18,05)	-1,33 (0,24)/-1,87 (0,24)	259	89,3 (20,42)	1,44 (0,24)	-2,77 [-3,36; -2,17]; < 0,001/ -3-31 [-3,90; -2,71]; < 0,001
78 Wochen	270/272	85,1 (18,13)/83,5 (18,16)	-1,54 (0,26)/-1,96 (0,26)	259	89,2 (20,39)	1,28 (0,26)	-2,82 [-3,46; -2,17]; < 0,001/ -3,24 [-3,89; -2,59]; < 0,001
Ausgangswert*	272/273	86,18 (18,15)/85,13 (17,90)	-	262	87,66 (19,62)	-	-
26 Wochen*	255/252	85,36 (18,39)/84,10 (18,19)	-1,36 (0,19)/-1,71 (0,19)	245	88,96 (20,14)	1,22 (0,19)	-2,58 [-3,10; -2,08]; < 0,001/ -2,93 [-3,45; -2,43]; < 0,001
52 Wochen*	226/238	85,07 (17,50)/83,92 (18,10)	-1,17 (0,23)/-1,77 (0,23)	230	90,24 (20,53)	1,72 (0,23)	-2,89 [-3,52; -2,26]; < 0,001/ -3,49 [-4,12; -2,86]; < 0,001
78 Wochen*	205/218	84,77 (17,27)/84,05 (18,36)	-1,32 (0,26)/-1,76 (0,26)	222	90,46 (20,49)	1,60 (0,26)	-2,92 [-3,64; -2,21]; < 0,001/ -3-36 [-4,07; -2,65]; < 0,001
H9X-MC-GBDD AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse)#							
Ausgangswert	162/160	86,3 (18,39)/86,6 (18,15)	-	163	87,1 (19,57)	-	-
26 Wochen	162/160	84,8 (18,43)/84,8 (18,51)	-1,49 (0,24/-1,77 (0,25)	163	87,8 (20,03)	0,82 (0,24)	-2,31 [-2,93; -1,69]; < 0,001/ -2,59 [-3,21; -1,96]; < 0,001
52 Wochen	162/160	85,1 (18,51)/84,7 (18,37)	-1,31 (0,29)/-1,99 (0,31)	163	88,3 (20,59)	1,19 (0,30)	-2,49 [-3,24; -1,74]; < 0,001/ -3,18, [-3,93; -2,42]; < 0,001
78 Wochen	162/160	84,7 (18,50)/84,7 (18,63)	-1,71 (0,32)/-1,91 (0,34)	163	88,2 (20,60)	1,08 (0,32)	-2,79 [-3,61; -1,97]; < 0,001/ -2,99, [-3,82, -2,17]; < 0,001

° + Metformin + Glimepirid.

	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	N	Endwert MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
LOCF- oder * MMRM-Analysen							

HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MMRM: *Repeated-Measurements* Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.11., Tabelle GBDB.14.29.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	**Endwert MW kg/m² (SD)**	**Veränderung MW kg/m² (SE)**	**N**	**Endwert MW kg/m² (SD)**	**Veränderung MW kg/m² (SE)**	**MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert**
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
Ausgangswert	272/273	31,51 (5,41)/31,23 (5,21)	-	262	31,91 (5,76)	-	-
26 Wochen	261/257	31,21 (5,46)/30,74 (5,22)	-0,50 (0.07)/-0,64 (0,07)	245	32,23 (5,89)	0,44 (0,07)	-0,94 [-1,12; -0,75]; < 0,001/ -1,08 [-1,27; -0,90]; < 0,001
52 Wochen	252/250	31,33 (5,50)/30,64 (5,19)	-0,39 (0,08)/-0,64 (0,08)	238	32,42 (6,02)	0,62 (0,08)	-1,01 [-1,23; -0,77]; < 0,001/ -1,26 [-1,48; -1,03]; < 0,001
78 Wochen	244/246	31,35 (5,58)/30,66 (5,22)	-0,39 (0,09)/-0,64 (0,09)	238	32,39 (6,02)	0,59 (0,10)	-0,98 [-1,24; -0,72]; < 0,001/ -1,23 [-1,50; -0,97]; < 0,001

° + Metformin + Glimepirid.

MMRM-Analysen

BMI: *Body Mass Index*; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; m: Meter; MMRM: *Repeated-Measurements* Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.30.

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

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 für das Auftreten des Typ 2 Diabetes mellitus kann schon bei geringem Übergewicht erhöht sein, und als besonders gefährdet gelten Menschen, die in jungen Jahren übergewichtig oder adipös sind. Die dabei 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 (83). Eine mittlere Gewichtsreduktion um 5 kg war bei Diabetikern mit einer Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert (10, 84). 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 % (11).

Veränderungen des Körpergewichtes:

Zu den Zeitpunkten 26 Wochen, 52 Wochen und 78 Wochen ergab sich zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und mit Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Körpergewichtsentwicklung. Dabei zeigte sich in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen eine mittlere Gewichtsreduktion gegenüber einer mittleren Gewichtszunahme in der Insulin glargin Behandlungsgruppe. Im Vergleich zu Insulin glargin ergab sich damit insgesamt eine statistisch signifikant größere mittlere Gewichtsreduktion in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,48 [-2,99; -1,99]; < 0,001/-2,83 [-3,33; -2,33]; < 0,001/52 Wochen: -2,77 [-3,36; -2,17]; < 0,001/-3,31 [--3,90; -2,71]; < 0,001/78 Wochen: -2,82 [-3,46; -2,17]; < 0,001/-3,24 [-3,89; -2,59]; < 0,001). Ausgehend von einem mittleren Gewicht von 86,4/85,2 kg und 87,6 kg vor Behandlungsbeginn für die Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin veränderte sich das Gewicht in einem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um -1,47/-1,82 kg bzw. um 1,01 kg.

Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich eine mittlere Gewichtsveränderung für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von -1,33/-1,87 kg im Vergleich zu einer mittleren Zunahme um 1,44 kg unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 78 Wochen war das Gewicht der Patienten der Dulaglutid-Behandlungsgruppen durchschnittlich um 1,54/1,96 kg reduziert, während in der Insulin glargin Gruppe eine durchschnittliche Zunahme des Gewichtes um 1,28 kg zu beobachten war. Die Behandlung mit Dulaglutid reduzierte das Gewicht im Mittel, wohingegen die Behandlung mit Insulin glargin zu einer mittleren Gewichtszunahme führte. Die Behandlung mit Dulaglutid war im Hinblick auf eine Körpergewichtsreduktion einer Behandlung mit Insulin glargin zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen statistisch signifikant überlegen. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigte diese Ergebnisse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,58 [-3,10; -2,08]; < 0,001/-2,93 [-3,45; -2,43]; < 0,001/52 Wochen: -2,89 [-3,52; -2,26]; < 0,001/-3,49 [-4,12; -2,86]; < 0,001/78 Wochen: -2,92 [-3,64; -2,21]; < 0,001/-3,36 [-4,07; -2,65]; < 0,001).

Sensitivitätsanalyse

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse, wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhalten hatten (27).

Die bei der Betrachtung der gesamten Population beobachteten statistisch signifikanten Effekte konnten in der Sensitivitätsanalyse über den gesamten Studienzeitraum bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg *vs.* Insulin glargin (*LOCF Kovarianzanalyse*): MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,31 [-2,93; -1,69]; < 0,001/-2,59 [-3,21; -1,96]; < 0,001/52 Wochen: -2,49 [-3,24; -1,74]; < 0,001/-3,18, [-3,93; -2,42]; < 0,001/78 Wochen: -2,79 [-3,61; -1,97]; < 0,001/-2,99 [-3,82, -2,17]; < 0,001).

<u>Veränderung des BMI*:*</u>

Zu den Zeitpunkten 26 Wochen, 52 Wochen und 78 Wochen ergab sich zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid bezüglich einer mittleren Abnahme des BMI (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD kg/m^2 [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,94 [-1,12; -0,75]; < 0,001/-1,08 [-1,27; -0,90]; < 0,001/52 Wochen: -1,01 [-1,23; -0,77]; < 0,001/-1,26 [-1,48; -1,03]; < 0,001/78 Wochen: -0,98 [-1,24; -0,72]; < 0,001/-1,23 [-1,50; -0,97]; < 0,001). Ausgehend von einem mittleren BMI vor Behandlungsbeginn von 31,51/31,23 kg/m^2 und 31,91 kg/m^2 (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) änderte sich der BMI in einem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um -0,50/-0,64 kg/m^2 bzw. um 0,44 kg/m^2.

Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich eine mittlere BMI-Änderung für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von -0,39/-0,64 kg/m^2 im Vergleich zu 0,62 kg/m^2 unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich eine mittlere Veränderung des BMI von -0,39/-0,64 kg/m² für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu 0,59 kg/m^2 unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Unter einer Behandlung mit Dulaglutid konnte der BMI trotz der Kombination mit einem potenziell gewichtssteigernden Antidiabetikum, Glimepirid, im Mittel reduziert werden, wohingegen die Behandlung mit Insulin glargin zu einer mittleren Zunahme des BMI führte.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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 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 4-41: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 78 Wochen (wurde aufgrund der geringen Ereignishäufigkeit zum Zeitpunkt 26/52 Wochen erhoben aber nicht dargestellt) Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis. Kardiovaskuläre Ereignisse* wurden im Rahmen der *SOC kardiovaskuläre Ereignisse* erhoben. Dabei wurden tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei folgenden Diagnosen adjudiziert: • Myokardinfarkt • Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina • Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz • 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: *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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (76)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential 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 die 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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**	**Insulin glargin°, N = 262**			
	Ereignisse, n (%)	**Ereignisse, n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**	**ARD [95 %-KI]; p-Wert**
unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse* nach 78 Wo					
Patienten mit ≥ 1 Ereignis	6 (2,2)/4 (1,5)	9 (3,4)	0,63 [0,183; 2,029]; 0,441/ 0,42 [0,093; 1,523]; 0,167	0,64 [0,232; 1,779]; 0,441/ 0,43 [0,133; 1,368]; 0,167	-0,012 [-0,097; 0,073]; 0,550/ -0,020 [-0,104; 0,065]; 0,231

° + Metformin + Glimeripid

**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.*

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB 12.18, *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.4.7

Kardiovaskuläre Morbidität:

Die Inzidenz der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren – Dyslipidämie, Hypertonus, kardiovaskuläre Vorerkrankung – war vor Behandlungsbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-22). 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 78 Wochen waren innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppen bei sechs (2,2 %)/vier (1,5 %) Patienten und unter Insulin glargin Behandlung bei neun (3,4 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: 0,63 [0,183; 2,029]; 0,441/0,42 [0,093; 1,523]; 0,167). Für einen (0,4 %)/keinen (0,0 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und für einen (0,4 %) Patienten unter Insulin glargin Behandlung wurde ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert. Insgesamt traten bei sechs (2,2 %)/vier (1,5 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und acht Patienten (3,1%) unter Insulin glargin nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse auf. Auf der Basis der geringen Fallzahlen ergaben sich nur numerische Unterschiede.

Bei insgesamt geringer Fallzahl mit numerisch weniger Patienten mit einem solchen Ereignis unter Dulaglutid verglichen mit Insulin glargin liefern die Ergebnisse weder einen Hinweis auf eine erhöhte noch eine geringere kardiovaskuläre Morbidität unter einer Behandlung mit Dulaglutid verglichen mit Insulin glargin.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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 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 4-44: Operationalisierung von „Zerebrovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 78 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 *HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS* • Kleinhirninfarkt* • zerebrale Ischämie* • hämorrhagischer Schlaganfall* *HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS* • Erkrankung der Karotisarterie • Karotisateriosklerose • Stenose der Karotisarterie *HLT: Bewusstseinsstörungen* • Ohnmacht *HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse** • transitorisch ischämische Attacke Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der *SOC operative Eingriffe* erhoben. Dabei wurden die folgenden HLT und PT erfasst: *HLT: arterielle operative Eingriffe (ohne aortenbezogene)* • Karotisendarteriektomie
* 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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Zerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt-erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential 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 die 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zerebrovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**	**Insulin glargin°, N = 262**			
	Ereignisse, n (%)	**Ereignisse, n (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**	**ARD [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtrate zerebrovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis					
52 Wochen	3 (1,1)/2 (0,7)	4 (1,5)	0,72 [0,104; 4,299]; 0,720/ 0,48 [0,043; 3,358]; 0,442	0,72 [0,163; 3,197]; 0,720/ 0,49 [0,098; 2,443]; 0,442#	-0,004 [-0,089; 0,081]; 0,960/ -0,008 [-0,093; 0,077]; 0,645
78 Wochen	3 (1,1)/2 (0,7)	4 (1,5)	0,72 [0,104; 4,299]; 0,720/ 0,48 [0,043; 3,358]; 0,442	0,72 [0,163; 3,197]; 0,720/ 0,49 [0,098; 2,443]; 0,442#	-0,004 [-0,089; 0,081]; 0,960/ -0,008 [-0,093; 0,077]; 0,645

° + Metformin + Glimepirid

* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (*SOC Erkrankungen des Nervensystems und SOC operative Eingriffe)*, zusammengesetzt aus *HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS, vaskuläre Erkrankungen des ZNS, Bewusstseinsstörungen, transiente zerebrovaskuläre Ereignisse und arterielle operative Eingriffe (ohne aortenbezogene Eingriffe)*

Peto’s *Odds Ratio*

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

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.54, GBDB.14.55., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.4.8

Zerebrovaskuläre Morbidität:

Im Studienverlauf traten insgesamt nur bei wenigen Patienten zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Innerhalb von 52 Wochen trat bei drei/zwei (1,1/0,7 %) der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei vier (1,5 %) der Patienten unter Insulin glargin Behandlung mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf. Auch bis zum Zeitpunkt 78 Wochen blieb die Zahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis unverändert. Hinsichtlich der zerebrovaskulären Morbidität konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,104; 4,299]; 0,720/0,48 [0,043; 3,358]; 0,442).

Es zeigte sich weder ein Hinweis für ein erhöhtes noch ein geringeres zerebrovaskuläres Risiko unter einer Behandlung mit Dulaglutid verglichen mit Insulin glargin.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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.

4.3.1.3.1.2.6 Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen, 78 Wochen Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Erkrankungen des vaskulären Systems, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet. Dabei wurden die folgenden HLT und PT erfasst: *HLT: Akute Polyneuropatien* • Polyneuropathien *HLT: Parästhesien and Dysästhesien* • Parästhesien *HLT: Sensorische Abnormalitäten NEC* • Hypoästhesien *HLT: Chronische Polyneuropathien* • diabetische Neuropathien *HLT: Periphere Neuropathien NEC* • periphere Neuropathien *HLT: Arthropathien NEC* • neuropathische Arthropathien *HLT: Aortennekrosen und vaskuläre Insuffizienzen* • *Aortenstenosen* *HLT: Periphere vaskuläre Erkrankungen NEC* • periphere vaskuläre Erkrankungen *HLT: Unspezifische Nekrosen uns vaskuläre Insuffizienzen NEC* • Arteriosklerosen • Ischämien *HLT: Periphere Vasokonstriktionen, Nekrosen und vaskuläre Insuffizienzen* • Stenosen der Femoralarterie *HLT: Ulzerationen der Haut und des subkutanen Gewebes* • diabetischer Fuß *HLT: Infektionenen der Haut und des weichen Gewebes* • PT Infektion des diabetischen Fußes *HLT: Therapeutische Prozeduren* • Beinamputationen *HLT: Blutungen der Retina und vaskuläre Erkrankungen (ohne Retionopathien)* • Okklusionen der Retinaaterie *HLT: Retina, Glaskörper oder Choroidea betreffende Infektionen* • zystoide Makulaödeme • Makulaödeme • diabetische retinale Ödeme

Studie	Operationalisierung
	HLT: Retinopathien NEC • diabetische Retinopathien • proliferative Retinopathien • Retinopathien *HLT:Strukturveränderungen der Retina* • Ablösungen der Retina • Makulopathien *HLT: Choroidea und Glaskörper Hämorrhagien und vaskuläre Erkrankungen* • Glaskörperhämorrhagien *HLT: Blutungen des Auges und vaskuläre Erkrankungen NEC* • vaskuläre Erkrankungen des Auges *HLT: Infektionen von Retina, Choroidea und Glaskörper* • *diabetische retinale Ödeme* *HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC* • *diabetische Nephropathien* • *Nephropathien* *HLT: Veränderungen des Urins* • Mikroalbuminurien • Proteinurien *HLT: Urinanalysen* • Protein im Urin enthalten *HLT: Versagen und Funktionseinschränkungen der Niere* • chronisches Nierenversagen Zusammenfassend wurden die *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere, Untersuchungen, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, operative Eingriffe und Infektionen* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre und makrovaskuläre** Morbidität, die *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere und Untersuchungen* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre** Morbidität, die *SOC Erkrankungen des Nervensystems* und *Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes* unter nichtkardiale nichtzerebrale **mikrovaskuläre neuronale** Ereignisse, die *SOC Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* unter nichtkardiale und nichtzerebrale **mikrovaskuläre renale** Ereignisse, die *SOC vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, operative Eingriffe und Infektionen* unter nichtkardiale 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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre 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-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre 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 die 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 nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre 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-GBDB, AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**	**Insulin glargin°, N = 262**			
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis (nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre und makrovaskuläre Morbidität)					
52 Wochen	15 (5,5)/7 (2,6)	15 (5,7)	0,96 [0,460; 2,008]; 0,916/ 0,43 [0,147; 1,154]; 0,082	0,96 [0,481; 1,931]; 0,916/ 0,45 [0,186; 1,081]; 0,082	-0,002 [-0,041; 0,037]; 1,000/ -0,032 [-0,116; 0,053]; 0,105
78 Wochen	21 (7,7)/10 (3,7)	17 (6,5)	1,21 [0,621; 2,340]; 0,580/ 0,55 [0,220; 1,297]; 0,167	1,19 [0,642; 2,204]; 0,580/ 0,56 [0,263; 1,1210]; 0,167	0,012 [-0,031; 0,056]; 0,700/ -0,028 [-0,113; 0,057]; 0,195
nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität					
52 Wochen	12 (4,4)/7 (2,6)	13 (5,0)	0,88 [0,361; 2,147]; 0,839/ 0,50 [0,168; 1,387]; 0,174	0,89 [0,413; 1,913]; 0,839/ 0,52 [0,209; 1,275]; 0,174	-0,006 [-0,091; 0,080]; 0,924/ -0,024 [-0,109; 0,061]; 0,217
78 Wochen	17 (6,2)/9 (3,3)	15 (5,7)	1,10 [0,536; 2,246]; 0,798/ 0,56 [0,213; 1,400]; 0,212	1,09 [0,557; 2,140]; 0,798/ 0,58 [0,256; 1,293]; 0,212	0,0005 [-0,035; 0,045]; 0,942/ -0,024 [-0,109; 0,061]; 0,251
nichtkardial und nichtzerebral mikrovaskulär: neuronale Ereignisse					
52 Wochen	4 (1,5)/1 (0,4)	8 (3,1)	0,47 [0,103; 1,797]; 0,254/ 0,12 [0,003; 0,884]; 0,018	0,48 [0,147; 1,580]; 0,254/ 0,20 [0,053; 0,737]; 0,018[#]	-0,016 [-0,101; 0,069]; 0,346/ -0,027 [-0,111; 0,058]; 0,038
78 Wochen	5 (1,8)/3 (1,1)	10 (3,8)	0,47 [0,125; 1,543]; 0,196/ 0,28 [0,049; 1,106]; 0,050	0,48 [0,167; 1,390]; 0,196/ 0,29 [0,080; 1,035]; 0,050	-0,020 [-0,105; 0,065]; 0,262/ -0,027 [-0,112; 0,058]; 0,078
nichtkardial, nichtzerebral, mikrovaskulär: renale Ereignisse					
52 Wochen	2 (0,7)/6 (2,2)	2 (0,8)	0,96 [0,069; 13,376]; 1,000/ 2,92 [0,515; 29,798]; 0,286	0,96 [0,135; 6,877]; 1,000[#]/ 2,64 [0,655; 10,670]; 0,286	-0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000/ 0,014 [-0,070; 0,099]; 0,312
78 Wochen	5 (1,8)/7 (2,6)	2 (0,8)	2,43 [0,394; 25,739]; 0,451/ 3,42 [0,642; 33,981]; 0,177	2,29 [0,516; 10,171]; 0,451[#]/ 2,96 [0,794; 11,062]; 0,177[#]	0,011 [-0,074; 0,096]; 0,477/ 0,018 [-0,067; 0,103]; 0,200
nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität					
52 Wochen	3 (1,1)/0 (0,0)	2 (0,8)	1,45 [0,165; 17,477]; 1,000/ 0,19 [0,000; 3,329]; 0,239	1,44 [0,248; 8,376]; 1,000[#]/ 0,13 [0,008; 2,079]; 0,239[#]	0,003 [-0,082; 0,088]; 1,000/ -0,008 [-0,092; 0,007]; 0,461
78 Wochen	4 (1,5)/1 (0,4)	3 (1,2)	1,29 [0,216; 8,878]; 1,000/ 0,32 [0,006; 3,989]; 0,364	1,28 [0,290; 5,683]; 1,000/ 0,35 [0,049; 2,505]; 0,364[#]	0,003 [-0,082; 0,088]; 1,000/ -0,008 [-0,093; 0,077]; 0,587

	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-GBDB, AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**	**Insulin glargin°, N = 262**			

° + Metformin + Glimepirid

* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (*SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges* und *Erkrankungen der Niere, Untersuchungen*)

Peto's *Odds Ratio*

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle 14.54, *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.4.9

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität:

Innerhalb von 52 Wochen war bei 5,5/2,6 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und bei 5,7 % der Patienten unter Insulin glargin Behandlung mindestens ein nichtkardiales, nichtzerebrales vaskuläres Ereignis aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 78 Wochen war bei 7,7/3,7 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und bei 6,5 % Patienten unter Insulin glargin Behandlung mindestens ein vaskuläres Ereignis dokumentiert worden. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,96 [0,460; 2,008]; 0,916/0,43 [0,147; 1,154]; 0,082/78 Wochen: 1,21 [0,621; 2,340]; 0,580/0,55 [0,220; 1,297]; 0,167).

Unter den insgesamt analysierten SOC (*System Organ Classes*) kam es bei Ereignissen, die in die SOC *Erkrankungen des Nervensystems* eingeordnet wurden, bis zum Zeitpunkt 52 unter Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg bei insgesamt niedriger Fallzahl zu einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Gunsten von Dulaglutid (*post-hoc* Analyse (35) Tabelle DE.1.4.9.).

Ereignisse, die unter der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale *mikrovaskuläre* Morbidität eingeordnet wurden, traten innerhalb von 52 Wochen bei 4,4/2,6 % Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und bei 5,0 % der Patienten unter Insulin glargin Behandlung auf. Nach 78 Wochen traf dies auf 6,2/3,3 % der Patienten unter Dulaglutid und 5,7 % der Patienten unter Insulin glargin zu. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,88 [0,361; 2,147]; 0,839/0,50 [0,168; 1,387]; 0,174/78 Wochen: 1,10 [0,536; 2,246]; 0,798/0,56 [0,213; 1,400]; 0,212).

In der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Erkrankungen traten neuronale Ereignisse innerhalb von 52 Wochen bei vier/einem (1,5/0,4 %) der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und bei acht (3,1 %) der Patienten unter Insulin glargin Behandlung auf. Bis zum Zeitpunkt 78 Wochen traf dies auf fünf/drei (1,8/1,1 %) der Patienten unter Dulaglutid und zehn (3,8 %) der Patienten unter Insulin glargin zu. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Insulin glargin, während unter Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant weniger Patienten nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre neuronale Ereignisse erlitten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,47 [0,103; 1,797]; 0,254/0,12 [0,003; 0,884]; 0,018/78 Wochen: 0,47 [0,125; 1,543]; 0,196/0,28 [0,049; 1,106]; 0,050).

In der Kategorie nichtkardiale nichtzerebrale mikrovaskuläre Erkrankungen traten renale Ereignisse bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei zwei/sechs (0,7/2,2 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und bei zwei (0,8 %) Patienten unter Insulin glargin Behandlung auf. Bis zum Zeitpunkt 78 Wochen traf dies auf fünf/sieben (1,8/2,6 %) der Patienten unter Dulaglutid und zwei (0,8 %) der Patienten unter Insulin glargin zu. Die Unterschiede zwischen Dulaglutid und Insulin glargin waren nicht statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,96 [0,069; 13,376]; 1,000/2,92 [0,515; 29,798]; 0,286/78 Wochen: 2,43 [0,394; 25,739]; 0,451/3,42 [0,642; 33,981]; 0,177).

Ereignisse, die unter der Kategorie nichtkardiale und nichtzerebrale *makrovaskuläre* Morbidität eingeordnet wurden, traten in 52 Wochen bei drei/keinem (1,1/0 %) der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und bei zwei (0,8 %) der Patienten unter Insulin glargin Behandlung auf. Bis Woche 78 traf dies auf vier/einen (1,5/0,4 %) der Patienten unter Dulaglutid und drei (1,2 %) der Patienten unter Insulin glargin zu. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,45 [0,165; 17,477]; 1,000/0,19 [0,000; 3,329]; 0,239/78 Wochen: 1,29 [0,216; 8,878]; 1,000/0,32 [0,006; 3,989]; 0,364).

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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 4-50: Operationalisierung von „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 dimensions*)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (LOCF ANCOVA) 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, *kein Problem*, *einige oder moderate Probleme* und *extreme Probleme*, die mit ein, zwei oder drei Punkten bewertet werden. Anhand des EQ-5D –Index* (UK/US-Population basierter Index). Anhand des EQ-5D-VAS**
* Die Antworten zu den fünf Dimensionen wurden gemäß der Methode von Dolan *et al*. 2002 (51) 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 denkbarer Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand). ANCOVA: Analysis of Covariance, 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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 dimensions*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt-erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78), Registerbericht (76)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da empirische Evidenz ein erhöhtes Verzerrungspotenzial subjektiver Endpunkte in offenen Studien belegt (85), wird für die Studie AWARD-2 das Verzerrungspotential subjektiver Endpunkte, welche unter der Nutzendimension *Lebensqualität* dargestellt werden, als hoch eingestuft.

Verschiedene Aspekte führen 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 die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme 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 4-52: Ergebnisse für „EQ-5D (*The European Quality of Life – 5 dimensions*)“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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Ausgangswert	272/273		259				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		213 (78,3)/214 (78,4)		206 (79,5)			
einige Probleme		59 (21,7)/59 (21,6)		51 (19,7)			
schwere Probleme		0/(0,0)		0/(0,0)			
nicht auswertbare Antwort		0/(0,0)		0/(0,0)			
fehlende Antwort		0/(0,0)		1 (0,4)			
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
	272/273		259				
keine Probleme		261 (96,0)/264 (96,7)		245 (94,6)			
einige Probleme		11 (4,0)/8 (2,9)		11 (4,2)			
schwere Probleme		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)			
zweideutig		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		3 (1,2)			

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Allgemeine Tätigkeiten							
	272/273		259				
keine Probleme		236 (86,8)/232 (85,0)		222 (85,7)			
einige Probleme		36 (13,2)/38 (13,9)		35 (13,5)			
schwere Probleme		0 (0,0)/2 (0,7)		0 (0,0)			
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,4)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)			
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
	272/273		259				
keine Probleme		156 (57,4)/166 (60,8)		164 (63,3)			
einige Probleme		112 (41,2)/101 (37,0)		89 (34,4)			
schwere Probleme		4 (1,5)/6 (2,2)		5 (1,9)			
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,4)			

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Angst/Niedergeschlagenheit							
	272/273		259				
keine Probleme		198 (72,8)/203 (74,4)		180 (69,5)			
einige Probleme		69 (25,4)/64 (23,4)		72 (27,8)			
schwere Probleme		5 (1,8)/6 (2,2)		6 (2,3)			
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,4)			
26 Wochen	258/259		253				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		206 (79,8)/212 (81,9)		193 (76,3)			
einige Probleme		52 (20,2)/46 (17,8)		59 (23,3)			
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)/1 (0,4)		1 (0,4)			

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
	258/259		253				
keine Probleme		249 (96,5)/252 (97,3)		238 (94,1)			
einige Probleme		8 (3,1)/6 (2,3)		13 (5,1)			
schwere Probleme		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,4)			
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)			
fehlende Antwort		1 (0,4)/1 (0,4)		1 (0,4)			
Allgemeine Tätigkeiten							
	257/259		253				
keine Probleme		224 (87,2)/234 (90,3)		212 (83,8)			
einige Probleme		30 (11,7)/24 (9,3)		36 (14,2)			
schwere Probleme		3 (1,2)/0 (0,0)		4 (1,6)			
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)			

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
	258/259		252				
keine Probleme		168 (65,1)/162 (62,5)		162 (64,3)			
einige Probleme		86 (33,3)/94 (36,3)		82 (32,5)			
schwere Probleme		3 (1,2)/2 (0,8)		5 (2,0)			
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		2 (0,8)			
Angst/Niedergeschlagenheit							
	258/259		253				
keine Probleme		191 (74,0)/195 (75,3)		175 (69,2)			
einige Probleme		61 (23,6)/56 (21,6)		71 (28,1)			
schwere Probleme		5 (1,9)/6 (2,3)		6 (2,4)			
nicht auswertbare Antwort		1 (0,4)/0 (0,0)		0 (0,0)			
fehlende Antwort		0 (0,0)/2 (0,8)		1 (0,4)			

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
52 Wochen	261/261		254				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		204 (78,2)/216 (82,8)		180 (70,9)	1,47 [0,987; 2,194]; 0,057/ 1,97 [1,297; 3,003]; 0,001	1,10 [0,996; 1,221]; 0,057/ 1,17 [1,061; 1,286]; 0,001	0,073 [-0,002; 0,148]; 0,072/ 0,119 [0,047; 0,191]; 0,002
einige Probleme		57 (21,8)/43 (16,5)		71 (28,0)	0,72 [0,482; 1,076]; 0,108/ 0,51 [0,332; 0,779]; 0,002	0,78 [0,57; 1,058]; 0,108/ 0,59 [0,421; 0,826]; 0,002	-0,061 [-0,136; 0,013]; 0,133/ -0,115 [-0,186; -0,044]; 0,002
schwere Probleme		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 0,97 [0,012; 76,682]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493#/ 0,97 [0,061; 15,604]; 1,000#	0,493 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		2 (0,8)	0,19 [0,000; 3,376]; 0,243/ 0,48 [0,008; 9,376]; 0,619	0,13 [0,008; 2,103]; 0,243#/ 0,50 [0,052; 4,812]; 0,619#	-0,008 [-0,095; 0,079]; 0,467/ -0,004 [-0,091; 0,083]; 0,981
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
	261/261		254				
keine Probleme		250 (95,8)/255 (97,7)		229 (90,2)	2,48 [1,194; 5,156]; 0,012/ 4,64 [1,870; 11,512]; < 0,001	1,06 [1,013; 1,115]; 0,012/ 1,08 [1,036; 1,133]; < 0,001	0,056 [0,012; 0,100]; 0,020/ 0,075 [0,035; 0,116]; < 0,001
einige Probleme		11 (4,2)/4 (1,5)		20 (7,9)	0,51 [0,218; 1,157],0,096/ 0,18 [0,045; 0,556]; < 0,001	0,54 [0,262; 1,094]; 0,096/ 0,19 [0,067; 0,562]; < 0,001	-0,037 [-0,123; 0,051]; 0,119/ -0,063 [-0,149; 0,024]; 0,001
schwere Probleme		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 0,97 [0,012; 76,682]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493#/ 0,97 [0,061; 15,604]; 1,000#	-0,004 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/-
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		4 (1,6)	0,11 [0,000; 1,079]; 0,058/ 0,24 [0,005; 2,457]; 0,211	0,13 [0,018; 0,929]; 0,058#/ 0,29 [0,050; 1,687]; 0,211#	-0,016 [-0,102; 0,071]; 0,125/ -0,012 [-0,098,0,075],0,353

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Allgemeine Tätigkeiten							
	261/261		254				
keine Probleme		227 (87,0)/224 (85,8)		210 (82,7)	1,40 [0,861; 2,273]; 0,174/ 1,27 [0,788; 2,042]; 0,327	1,05 [0,978; 1,132]; 0,174/ 1,04 [0,963; 1,119]; 0,327	0,043 [-0,019; 0,105]; 0,216/ 0,031 [-0,031; 0,094]; 0,390
einige Probleme		32 (12,3)/34 (13,0)		40 (15,7)	0,75 [0,453; 1,234]; 0,254/ 0,80 [0,489; 0,379]; 0,379	0,78 [0,506; 1,199]; 0,254/ 0,83 [0,542; 1,263]; 0,379	-0,035 [-0,095; 0,025]; 0,311/ -0,027 [-0,088; 0,033]; 0,451
schwere Probleme		2 (0,8)/2 (0,8)		1 (0,4)	1,95 [0,101; 115,709]; 1,000/ 1,95 [0,101; 115,709]; 1,000	1,90 [0,197; 18,355]; 1,000[#]/ 1,90 [0,197; 18,355]; 1,000[#]	0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000/ 0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/-
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		3 (1,2)	0,14 [0,000; 1,663]; 0,119/ 0,32 [0,006; 4,046]; 0,367	[0],13 [0,014; 1,262]; 0,119[#]/ 0,36 [0,050; 2,541]; 0,367[#]	-0,012 [-0,098; 0,075]; 0,237/ -0,008 [-0,095; 0,079]; 0,597
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
	261/261		254				
keine Probleme		166 (63,6)/170 (65,1)		147 (57,9)	1,27 [0,892; 1,813]; 0,183/ 1,36 [0,952; 1,942]; 0,090	1,10 [0,956; 1,263]; 0,183/ 1,13 [0,981; 1,291]; 0,090	0,057 [-0,027; 0,142]; 0,215/ 0,073 [-0,011; 0,156]; 0,109
einige Probleme		91 (34,9)/87 (33,3)		98 (38,6)	0,85 [0,595; 1,220]; 0,382/ 0,80 [0,555; 1,142]; 0,214	0,90 [0,720; 1,134]; 0,382/ 0,86 [0,686; 1,089]; 0,215	-0,037 [-0,120; 0,046]; 0,433/ -0,052 [-0,135; 0,030]; 0,250
schwere Probleme		4 (1,5)/3 (1,1)		7 (2,8)	0,55 [0,117; 2,194]; 0,377/ 0,41 [0,068; 1,825]; 0,216	0,56 [0,165; 1,877]; 0,377/ 0,42 [0,109; 1,595]; 0,216	-0,012 [-0,099; 0,075]; 0,512/ -0,016 [-0,102; 0,071]; 0,317
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/-
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		2 (0,8)	0,19 [0,000; 3,376]; 0,243/ 0,48 [0,008; 9,376]; 0,619	0,13 [0,008; 2,103]; 0,243[#]/ 0,50 [0,052; 4,812]; 0,619[#]	-0,008 [-0,095; 0,079]; 0,467/ -0,004 [-0,091; 0,083]; 0,981

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Angst/Niedergeschlagenheit							
	261/261		254				
keine Probleme		196 (75,1)/196 (75,1)		180 (70,9)	1,24 [0,839; 1,831]; 0,280/ 1,24 [0,839; 1,831]; 0,280	1,06 [0,954; 1,177]; 0,280/ 1,06 [0,954; 1,177]; 0,280	0,042 [-0,034; 0,119]; 0,326/ 0,042 [-0,034; 0,119]; 0,326
einige Probleme		59 (22,6)/59 (22,6)		67 (26,4)	0,82 [0,545; 1,219]; 0,319/ 0,82 [0,545; 1,219]; 0,319	0,86 [0,632; 1,162]; 0,319/ 0,86 [0,632; 1,162]; 0,319	-0,038 [-0,112; 0,037]; 0,372/ -0,038 [-0,112; 0,037]; 0,372
schwere Probleme		5 (1,9)/3 (1,1)		5 (2,0)	0,97 [0,221; 4,282]; 1,000/ 0,58 [0,089; 3,015]; 0,499	0,97 [0,285; 3,321]; 1,000/ 0,58 [0,141; 2,418]; 0,499	-0,001 [-0,087; 0,086]; 1,000/ -0,008 [-0,095; 0,079]; 0,693
nicht auswertbare Antwort		1 (0,4)/1 (0,4)		0 (0,0)	2,93 [0,051; Inf]; 1,000/ 2,93 [0,051; Inf]; 1,000	7,19 [0,143; 362,662]; 1,000[#]/ 7,19 [0,143; 362,662]; 1,000[#]	0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000/ 0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000
fehlende Antwort		0 (0,0)/2 (0,8)		2 (0,8)	0,19 [0,000; 3,376]; 0,243/ 0,97 [0,070; 13,518]; 1,000	0,13 [0,008; 2,103]; 0,243[#]/ 0,97 [0,136; 6,949]; 1,000[#]	-0,008 [-0,095; 0,079]; 0,467/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000
78 Wochen	261/261		254				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme		210 (80,5)/211 (80,8)		191 (75,2)	1,36 [0,894; 2,063]; 0,150/ 1,39 [0,915; 2,118]; 0,122	1,07 [0,975; 1,174]; 0,150/ 1,08 [0,981; 1,179]; 0,122	0,053 [-0,019; 0,124]; 0,183/ 0,056 [-0,015; 0,128]; 0,149
einige Probleme		50 (19,2)/49 (18,8)		62 (24,4)	0,73 [0,482; 1,118]; 0,149/ 0,72 [0,469; 1,092]; 0,120	0,78 [0,564; 1,092]; 0,149/ 0,77 [0,552; 1,072]; 0,120	-0,053 [-0,124; 0,019]; 0,181/ -0,056 [-0,127; 0,015]; 0,148
schwere Probleme		1 (0,4)/0 (0,0)		0 (0,0)	2,93 [0,051; Inf]; 1,000/ -	7,19 [0,143; 362,622]; 1,000[#]/	0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000/-
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/-
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 0,97 [0,012; 76,682]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493[#]/ 0,97 [0,061; 15,604]; 1,000[#]	-0,004 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
	261/261		254				
keine Probleme		248 (95,0)/246 (94,3)		238 (93,7)	1,28 [0,604; 2,724]; 0,516/ 1,10 [0,533; 2,280]; 0,792	1.01 [0.972; 1.058]; 0,516/ 1,01 [0,963; 1,051]; 0,792	0,013 [-0,027; 0,053]; 0,647/ 0,006 [-0,036; 0,047]; 0,938
einige Probleme		13 (5,0)/12 (4,6)		14 (5,5)	0,90 [0,380; 2,109]; 0,845/ 0,83 [0,342; 1,969]; 0,690	0.90 [0.433; 1.884]; 0,845/ 0,83 [0,393; 1,768]; 0,690	-0,005 [-0,092; 0,082]; 0,942/ -0,009 [-0,096; 0,078]; 0,785
schwere Probleme		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 0,97 [0,012; 76,682]; 1,000	0.13 [0.003; 6.637]; 0,493#/ 0,97 [0,061; 15,604]; 1,000#	-0,004 [-0,091,0,083]; 0,989/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/-
fehlende Antwort		0 (0,0)/2 (0,8)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 1,95 [0,101; 115,709]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493#/ 1,90 [0,197; 18,355]; 1,000#	-0,004 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000
Allgemeine Tätigkeiten							
	261/261		254				
keine Probleme		223 (85,4)/217 (83,1)		214 (84,3)	1,10 [0,677; 1,776]; 0,707/ 0,92 [0,577; 1,472]; 0,733	1,01 [0,943; 1,091]; 0,707/ 0,99 [0,914; 1,065]; 0,733	0,012 [-0,050; 0,074]; 0,800/ -0,011 [-0,075; 0,053]; 0,825
einige Probleme		33 (12,6)/40 (15,3)		34 (13,4)	0,94 [0,560; 1,565]; 0,802/ 1,17 [0,715; 1,919]; 0,530	0,94 [0,604; 1,476]; 0,802/ 1,14 [0,750; 1,748]; 0,530	-0,007 [-0,066; 0,051]; 0,905/ 0,019 [-0,041; 0,080]; 0,616
schwere Probleme		5 (1,9)/2 (0,8)		5 (2,0)	0,97 [0,221; 4,282]; 1,000/ 0,38 [0,036; 2,379]; 0,280	0,97 [0,285; 3,321]; 1,000/ 0,41 [0,092; 1,814]; 0,280#	-0,001 [-0,087; 0,086]; 1,000/ -0,012 [-0,099; 0,075]; 0,425
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	-/ 2,93 [0,051; Inf]; 1,000	-/ 7,19 [0,143; 362,662]; 1,000#	-/ 0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 0,97 [0,012; 76,682]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493#/ 0,97 [0,061; 15,604]; 1,000#	-0,004 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
	261/261		254				
keine Probleme		169 (64,8)/165 (63,2)		158 (62,2)	1,12 [0,780; 1,598]; 0,548/ 1,04 [0,731; 1,493]; 0,812	1,04 [0,913; 1,187]; 0,548/ 1,02 [0,890; 1,161]; 0,812	0,025 [-0,058; 0,109]; 0,611/ 0,010 [-0,073; 0,094]; 0,883
einige Probleme		86 (33,0)/91 (34,9)		92 (36,2)	0,87 [0,602; 1,245]; 0,435/ 0,94 [0,657; 1,352]; 0,748	0,91 [0,717; 1,154]; 0,435/ 0,96 [0,763; 1,215]; 0,748	-0,033 [-0,115; 0,049]; 0,492/ -0,014 [-0,096; 0,069]; 0,819
schwere Probleme		6 (2,3)/4 (1,5)		3 (1,2)	1,97 [0,415; 12,282]; 0,504/ 1,30 [0,218; 8,975]; 1,000	1,95 [0,492; 7,699]; 0,504/ 1,30 [0,293; 5,740]; 1,000	0,011 [-0,075; 0,098]; 0,528/ 0,004 [-0,083; 0,090]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	-/-	-/-	-/-
fehlende Antwort		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 0,97 [0,012; 76,682]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493#/ 0,97 [0,061; 15,604]; 1,000#	-0,004 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000
Angst/Niedergeschlagenheit							
	261/261		254				
keine Probleme		197 (75,5)/194 (74,3)		176 (69,3)	1,36 [0,925; 2,011]; 0,116/ 1,28 [0,873; 1,886]; 0,204	1,09 [0,979; 1,213]; 0,116/ 1,07 [0,962; 1,196]; 0,204	0,062 [-0,015; 0,139]; 0,141/ 0,050 [-0,027; 0,128]; 0,241
einige Probleme		59 (22,6)/62 (23,8)		74 (29,1)	0,71 [0,478; 1,056]; 0,091/ 0,76 [0,512; 1,123]; 0,166	0,78 [0,578; 1,042]; 0,091/ 0,82 [0,610; 1,090]; 0,166	-0,065 [-0,141; 0,010]; 0,111/ -0,054 [-0,130; 0,022]; 0,199
schwere Probleme		4 (1,5)/3 (1,1)		3 (1,2)	1,30 [0,218; 8,975]; 1,000/ 0,97 [0,129; 7,333]; 1,000	1,30 [0,293; 5,740]; 1,000/ 0,97 [0,198; 4,777]; 1,000	0,004 [-0,083; 0,090]; 1,000/ 0,000 [-0,087; 0,087]; 1,000
nicht auswertbare Antwort		1 (0,4)/0 (0,0)		0 (0,0)	2,93 [0,051; Inf]; 1,000/ -	7,19 [0,143; 362,662]; 1,000#/ -	0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000/ -
fehlende Antwort		0 (0,0)/2 (0,8)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,490]; 0,493/ 1,95 [0,101; 115,709]; 1,000	0,13 [0,003; 6,637]; 0,493#/ 1,90 [0,197; 18,355]; 1,000#	-0,004 [-0,091; 0,083]; 0,989/ 0,004 [-0,083; 0,091]; 1,000

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
EQ-5D dimension scores							
LOCF-Analysen ° + Metformin + Glimepirid, #: Peto's *Odds Ratio* ARD: absolute Risikodifferenz; EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.45., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.5.1.1.-DE.1.5.1.5.							

Tabelle 4-53: 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N= 262**		
EQ-5D UK population-based Index Score					
Ausgangswert	272/272 0,84 (0,17)/0,85 (0,20)	-	256; 0,85 (0,19)	-	
26 Wochen	254/257; 0,86 (0,18)/0,87 (0,18)	0,00 (0,01)/0,01 (0,01)	249; 0,85 (0,21)	-0,01 (0,01)	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,2849/ 0,02 [0,00; 0,05]; 0,1105
52 Wochen	260/259 0,86 (0,18)/0,87 (0,18)	0,00 (0,01)/0,01 (0,01)	253; 0,82 (0,22)	-0,04 (0,01)	0,04 [0,01; 0,07]; 0,0051/ 0,05 [0,02; 0,08]; 0,0010
78 Wochen	260/259 0,86 (0,18)/0,85 (0,20)	0,00 (0,01)/0,01 (0,01)	253; 0,85 (0,19)	0,00 (0,01)	0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5733/ 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4773
EQ-5D US population-based Index Score					
Ausgangswert	272/272; 0,88 (0,13)/0,88 (0,14)	-	256; 0,88 (0,14)	-	
26 Wochen	254/257 0,89 (0,13)/0,90 (0,13)	0,01 (0,01)/0,00 (0,01)	249; 0,88 (0,15)	-0,01 (0,01)	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3755/ 0,01 [0,00; 0,03]; 0,1437
52 Wochen	260/259 0,89 (0,13)/0,90 (0,13)	0,00 (0,01)/0,01 (0,01)	253; 0,86 (0,16)	-0,03 (0,01)	0,03 [0,01; 0,05]; 0,0058/ 0,03 [0,01; 0,05]; 0,0015
78 Wochen	260/259 0,89 (0,15)/0,89 (0,13)	0,00 (0,019/0,00 (0,01)	253; 0,88 (0,14)	0,00 (0,01)	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,5163/ 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4909

LOCF-Analysen der ITT-Population

° + Metformin + Glimepirid,

EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.46., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle “Summary and Analysis of European Quality of Life-5 Dimensions”; *post-hoc* Analyse (35) Tabelle DE.1.5.1.1

Tabelle 4-54: 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N= 262**		
EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score					
Ausgangswert	260/263 75,5 (13,94)/75,8 (15,00)	-	241; 75,7 (15,67)	-	-
26 Wochen	252/253 79,6 (12,81)/79,8 (13,75)	3,4 (0,84); 3,3 (0,83)	243; 77,3 (14,70)	0,8 (0,86)	2,62 [0,53; 4,71]; 0,0142/ 2,51 [0,42; 4,59]; 0,0186
52 Wochen	258/260 79,1 (13,61)/80,1 (13,54)	2,3 (0,85)/3,2 (0,85)	252; 78,1 (13,57)	1,1 (0,8)	1,21 [-0,94; 3,36]; 0,2693/ 2,11 [-0,04; 4,26]; 0,0545
78 Wochen	258/260 80,1 (14,33)/80,9 (13,21)	3,2 (0,85)/3,8 (0,85)	252; 79,2 (13,68)	2,2 (0,89)	0,92 [-1,23; 3,08]; 0,4001/ 1,59 [-0,57; 3,74]; 0,1481

LOCF-Analysen der ITT-Population

° + Metformin + Glimepirid,

EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.46.; *post-hoc* Analysen “Summary and Analysis of European Quality of Life-5 Dimensions”; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.1.5.1.1

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 die Antwort "kein Problem", zwei Punkte für "einige Probleme" und drei Punkte für "schwere Probleme" vergeben. Die Antworten zu den fünf Dimensionen werden in einen Indexwert basierend auf der UK bzw. US Population (UK/US-Population basierter Index) umgewandelt. Dabei bedeutet ein hoher Wert ein positives Ergebnis (Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich anhand der Einzelfragen des EQ-5D in Bezug auf die Dimension "Beweglichkeit/Mobilität" zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Statistisch signifikant mehr Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, *hatten keine Probleme* (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,47 [0,987; 2,194]; 0,057/1,97 [1,297; 3,003]; 0,001). Für die Dimension "*Fähigkeit für sich selbst zu sorgen*", war der Anteil Patienten, die *'keine Probleme*' angaben, für Dulaglutid statistisch signifikant höher verglichen mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,48 [1,194; 5,156]; 0,012/4,64 [1,870; 11,512]; < 0,001). Diese Ergebnisse sind ein Indiz dafür, dass die Patienten ihre Lebensqualität in Bezug auf diese Dimensionen unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin als besser wahrnahmen.

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 einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen) zum Zeitpunkt 52 Wochen (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0051/0,05 [0,02; 0,08]; 0,0010). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch bei der Betrachtung des *EQ-5D US population-based Index Score* (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,03 [0,01; 0,05]; 0,0058/0,03 [0,01; 0,05]; 0,0015). Diese Ergebnisse beider *EQ-5D UK und US population-based Index Scores* zum Zeitpunkt 52 Wochen (1 Jahr) bestätigten damit die positive Effektrichtung für die genannten Einzeldimensionen.

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

Die Betrachtung des *EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score* zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen) zum Zeitpunkt 26 Wochen (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 2,62 [0,53; 4,71]; 0,0142/2,51 [0,42; 4,59]; 0,0186). Dieser Unterschied war nach 52 und 78 Wochen gleichgerichtet konsistent, aber erreichte keine statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes über diesen *EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score* sind zu den o.g. Einzeldimensionen und den Index Scores gleichgerichtet. Sie beschreiben, dass die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand unter der Therapie mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin subjektiv als besser erlebten.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/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 4-55: Operationalisierung von „APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/on Self-Perception*)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (LOCF ANCOVA) Anhand des: • APPADL Der *APPADL* Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens, die zum Beispiel die körperliche Beweglichkeit (anhand von Tätigkeiten wie Treppensteigen oder Gartenarbeit: Wie schwer ist es für Sie Hausarbeit oder Gartenarbeiten zu machen, bei denen Sie sich beugen oder hocken müssen, wie beispielweise beim Badewanne Putzen oder beim Jäten?) oder die körperliche Ausdauer (z. B anhand von schnellem Gehen oder Sport: Wie schwer ist es für Sie sich an anstrengenden körperlichen Aktivitäten für 30 Minuten zu beteiligen, wie zum Beispiel Rennen, Basketball spielen, Radfahren, Skifahren oder Bahnen zu schwimmen?) erfassen und bewerten sollen. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 *nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen* und 5 *keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen und 5 keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter physischer Aktivität vor. • 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 demnach bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor.

ANCOVA: Analysis of Covariance; APPADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire (*früher: *Impact of Weight on Daily Living)*; IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* PRO: *Patient Reported Outcome*

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials „APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/on Self-Perception*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung End-punkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen As-pekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
H9X-MC-GBDB, AWARD-2						
APPADL	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch
IW-SP	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (76)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da empirische Evidenz ein erhöhtes Verzerrungspotenzial subjektiver Endpunkte in offenen Studien belegt (85), wird für die Studie AWARD-2 das Verzerrungspotential subjektiver Endpunkte, welche unter der Nutzendimension *Lebensqualität* dargestellt werden, als hoch eingestuft.

Verschiedene Aspekte führen zu einer Verminderung des hohen Verzerrungspotenzials. 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). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „APPADL/IW-SP (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/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.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire/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-GBDB, AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**		
IW-SP					
Ausgangswert	272/273; 4,03 (1,15)/3,97 (1,16)	-	262; 3,99 (1,15)	-	-
26 Wochen	258/258; 4,10 (1,07)/4,05 (1,13)	0,05 (0,05)/0,05 (0,05)	251; 3,96 (1,14)	-0,04 (0,05)	-0,10 [0,23; 0,03]; 0,138/ -0,09 [-0,22; 0,04]; 0,176
52 Wochen	261/260; 4,09 (1,05)/4,11 (1,09)	0,08 (0,05)/0,15 (0,05)	252; 4,02 (1,15)	0,05 (0,05)	-0,03 [-0,17; 0,10]; 0,635/ -0,11 [-0,24; 0,03]; 0,118
78 Wochen	261/260; 4,15 (1,03)/4,19 (1,01)	0,09 (0,05)/0,18 (0,05)	252; 4,07 (1,08)	0,04 (0,05)	-0,05 [-0,18; 0,08]; 0,423/ -0,14 [-0,27; -0,01]; 0,034
APPADL					
Ausgangswert	272/273; 3,85 (0,90)/3,84 (0,89)	-	260; 3,85 (0,91)	-	-
26 Wochen	256/256; 3,92 (0,89)/3,98 (0,85)	0,02 (0,04)/0,09 (0,04)	248; 3,84 (0,95)	-0,04 (0,04)	-0,06 [-0,17; 0,04]; 0,228/ -0,14 [-0,24; -0,03]; 0,011
52 Wochen	261/260; 3,95 (0,86)/4,02 (0,85)	0,06 (0,04)/0,13 (0,04)	251; 3,79 (0,94)	-0,08 (0,05)	-0,14 [-0,25; -0,03]; 0,013/ -0,22 [-0,33; -0,11]; < 0,001
78 Wochen	261/260; 3,94 (0,90)/4,03 (0,84)	0,04 (0,04)/0,14 (0,04)	251; 3,85 (0,92)	-0,04 (0,05)	-0,08 [-0,19; 0,03]; 0,151/ -0,18 [-0,29; -0,07]; 0,002

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

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

Quelle: *post-hoc* Analysen (35) Tabelle 1.5.3, Tabelle 1.5.4.

APPADL:

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

Bezüglich des APPADL Gesamtwertes konnte für Dulaglutid 1,5 mg zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin festgestellt werden, für Dulaglutid 0,75 mg war dieser Effekt zum Zeitpunkt 26 und 78 Wochen gleichgerichtet und nur zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,06 [-0,17; 0,04]; 0,228/-0,14 [-0,24; -0,03]; 0,011; 52 Wochen: -0,14 [-0,25; -0,03]; 0,013/-0,22 [-0,33; -0,11]; < 0,001; 78 Wochen: -0,08 [-0,19; 0,03]; 0,151/-0,18 [-0,29; -0,07]; 0,002).

IW-SP:

Der *IW-SP* Fragebogen enthält drei Fragen, die erfassen sollen, 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).

Zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die numerischen Effekte zu Gunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen) ausfielen. Ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte zum Zeitpunkt 78 Wochen zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gezeigt werden (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,14 [-0,27; -0,01]; 0,034). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der statistisch signifikanten Reduktion des Körpergewichtes unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg und weisen darauf hin, dass sich bei längerer Anwendung die signifikante Gewichtsreduktion auch positiv auf die Selbstwahrnehmung und damit auf die Lebensqualität auswirkt.

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 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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.

4.3.1.3.1.3.3 LBSS (*Low Blood Sugar Survey*) – 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 4-58: Operationalisierung von „LBSS (*Low Blood Sugar Survey*)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen (LOCF ANCOVA) Anhand des LBSS Der LBSS Fragebogen enthält zwei Kategorien, den *Behavior Section Score* zur Erfassung von Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypo¬glykämien und den *Worry Section Score* zur Erfas-sung der Sorge vor Hypo¬glykämien während der letzten vier Wochen. Die Verhaltensänderungen werden über 15 Fragen und die Sorge vor Hypo¬glykämien über 18 Fragen erfasst. Jede der Fragen kann auf einer Skala von 0-4 bewertet werden, wobei 0 nie und 4 immer bedeutet. Ein hoher Gesamtwert der Sub-Skalen bzw. ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei starken Verhaltensänderungen zur Vermeidung von Hypoglykämien und oder/ und großer Sorge vor bzw. ein hoher Gesamtwert.
ANCOVA: Analysis of Covariance; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*; LOCF: *Last Observation Carried Forward*	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials „LBSS (Low Blood Sugar Survey)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (76)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da empirische Evidenz ein erhöhtes Verzerrungspotenzial subjektiver Endpunkte in offenen Studien belegt (85), wird für die Studie AWARD-2 das Verzerrungspotential subjektiver Endpunkte, welche unter der Nutzendimension *Lebensqualität* dargestellt werden, als hoch eingestuft.

Verschiedene Aspekte führen zu einer Verminderung des hohen Verzerrungspotenzials. 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). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „LBSS (Low Blood Sugar Survey)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „LBSS (*Low Blood Sugar Survey*)“ 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 272/273**		
LBSS					
Ausgangswert	271/270; 15,69 (17,91)/15,59 (17,69)		255; 15,7 (17,10)	-	
26 Wochen	255/257; 13,52 (16,36)/13,22 (14,83)	-2,40 (0,96)/-2,83 (0,95)	250; 15,98 (16,05)	0,30 (0,98)	2,70 [0,36; 5,03]; 0,024/ 3,13 [0,79; 5,46]; 0,009
52 Wochen	260/260; 11,52 (14,23)/11,50 (12,91)	-4,11 (0,83)/-4,21 (0,83)	252; 14,57 (14,93)	-1,01 (0,86)	3,10 [1,03; 5,16]; 0,003/ 3,19 [1,12; 5,26]; 0,003
78 Wochen	260/260; 10,61 (13,85)/10,79 (13,71)	-4,67 (0,82)/-4,60 (0,82)	252; 13,11 (15,28)	-1,98 (0,85)	2,69 [0,65; 4,73]; 0,010/ 2,62 [0,58; 4,67]; 0,012

LOCF-Analysen der ITT-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

KI: Konfidenzintervall; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: *post-hoc* Analysen (35) Tabelle 1.5.5

LBSS:

Der *LBSS* (*Low Blood Sugar Survey*) Fragebogen enthält zwei Kategorien, den *Behavior Section Score* zur Erfassung von Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypoglykämien und den *Worry Section Score* zur Erfassung der Sorge vor Hypoglykämien während der letzten vier Wochen. Die Verhaltensänderungen werden über 15 Fragen und die Sorge vor Hypoglykämien über 18 Fragen erfasst. Jede der Fragen kann auf einer Skala von 0-4 bewertet werden, wobei 0 *nie* und 4 *immer* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei starken Verhaltensänderungen und großer Sorge vor Hypoglykämien vor. Eine Verminderung des Gesamtwertes beschreibt demnach eine Entwicklung in Richtung auf weniger Beeinflussung des Verhaltens durch Angst vor Hypoglykämien bzw. auf eine abnehmende Sorge wegen Hypoglykämien (Abschnitt 4.2.5.2).

Bei der Betrachtung des LBSS zeigte sich sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin im Sinne einer Abnahme der Verhaltensänderungen wegen der Angst vor Hypoglykämien bzw. einer abnehmenden Hypoglykämiesorge (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 2,70 [0,36; 5,03]; 0,024/3,13 [0,79; 5,46]; 0,009/52 Wochen: 3,10 [1,03; 5,16]; 0,003/3,19 [1,12; 5,26]; 0,003/78 Wochen: 2,69 [0,65; 4,73]; 0,010/2,62 [0,58; 4,67]; 0,012). Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem statistisch signifikant geringeren Anteil der Patienten, die mindestens eine Hypoglykämie verschiedener Definitionen unter der Behandlung mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin berichtet hatten. Die Verminderung der Sorge vor Hypoglykämien unter Dulaglutid kann auch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Patientenpräferenz

Es wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung in einer Population von Patienten mit Typ 2 Diabetes durchgeführt, um zusätzliche Aspekte der Akzeptanz und 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 in Modul 3 beschriebenen und vom IQWIG akzeptierten Methode der Patientenpräferenzuntersuchung korrespondierten die drei relevanten Aspekte, denen unter den Patientenpräferenzen die höchste Bedeutung zugemessen wurde, mit den Ergebnissen der *Patient-Reported-Outcome* Methoden der AWARD-2 Studie. Die Patienten maßen zum einen der Häufigkeit und 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 scheinen konsistent mit den Ergebnissen des APPADL und des IW-SP.

Die Patientenpäferenzuntersuchung 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 flexible und normale Teilnahme am täglichen Leben geboten wurde.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei dem Merkmal „Abwesenheit von Hypoglykämien“, das von den Probanden im Ranking der relativen Wichtigkeiten die dritthöchste Präferenz hatte. Die Verteilung zwischen den drei Attributausprägungen zeigt hier, dass eine Therapie, die häufig Unterzuckerung mit sich bringt, für die Patienten nicht akzeptabel ist. Dieses Ergebnis korrespondiert ebenfalls mit dem Ergebnis des LBSS.

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie Aspekte einer antidiabetischen und insbesondere injektablen 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 der Selbstwahrnehmung, sowie die Angst vor Hypoglykämien im Rahmen der AWARD-2 Studie und unterstreichen damit auch die Relevanz dieser Parameter für den Patienten (57).

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 4-12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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 4–61: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten zwischen V2 und V5, 26 Wochen, 52 Wochen, 78 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie. Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose *cut-off* Werten klassifiziert: • ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA *Guidelines (26)*) • < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (EMA *Guidelines (58)*) <u>Definitionen:</u> <u>Gesamtrate der Hypoglykämien</u>, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie: Die Gesamtrate der Hypoglykamien errechnet sich aus der Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Hypoglykämie der Kategorie bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischer Hypoglykämien, vermutlich symptomatischer Hypoglykämien und unbestimmter 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“ (*probable*) 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 Daten für typische Anzeichen/Symptome 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, ausreichend um Krampfanfälle oder Koma zu verursachen, verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde die neurologische Regeneration 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: 78 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 <u>Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Wurden im Rahmen der UE erhoben. Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem gastrointestinalen Ereignis. <u>Das Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> • Hinsichtlich des Verdachtes auf eine akute Pankreatitis wurden weitere diagnostische Maßnahmen initiiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: • (Verdachts-) Diagnose einer akuten Pankreatitis • schweres oder schwerwiegendes UE hinsichtlich abdomineller Schmerzen) • Bestätigte asymptomatische Pankreasenzym-Erhöhungen (≥1 pankreatisches Enzym ≥ 3 x ULN (Upper Limit of Normal) und bei wiederholter Untersuchung bestätigt) Alle diese Fälle von akuter Pankreatitis, dem 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 2 der 3 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 (70, 71). Dieser Schmerz ist oft mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert • Serum Amylase und/ oder Lipase ≥3-fach oberhalb ULN (Upper Limit of Normal), oder • Charakteristische Veränderungen einer akuten Pankreatitis im Computer Tomogramm (CT)

Studie	Operationalisierung
	oder in der Magnetresonanz Darstellung (MRI) Der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (72, 73) erfasst.
CEC: *Clinical Event Classification*; CT: Computertomographie; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities (*Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung*)*; MRT: Magnetresonanztomographie; SMQs: *Standardized MedDRA queries;* SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: *Upper Limit of Normal*	

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 4–62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt-erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (76)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential 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 die 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 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).

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 4-63: 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin° N = 262**				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off:* < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen							
Gesamt	272/273	46 (16,9)/54 (19,8)	262	53 (20,2)	0,80 [0,518; 1,243]; 0,324/ 0,97 [0,637; 1,485]; 0,897	0,84 [0,585; 1,194]; 0,324/ 0,98 [0,697; 1,372]; 0,897	-0,033 [-0,099; 0,033]; 0,382/ -0,004 [-0,072; 0,063]; 0,983
bestätigte symp-tomatische		31 (11,4)/35 (12,8)		37 (14,1)	0,78 [0,469; 1,303]; 0,345/ 0,89 [0,544; 1,470]; 0,659	0,81 [0,517; 1,261]; 0,345/ 0,91 [0,591; 1,395]; 0,659	-0,027 [-0,084; 0,029]; 0,415/ -0,013 [-0,071; 0,045]; 0,753
asymptomatische		10 (3,7)/25 (9,2)		15 (5,7)	0,63 [0,248; 1,529]; 0,308/ 1,66 [0,855; 3,224]; 0,131	0,64 [0,294; 1,404]; 0,308/ 1,60 [0,863; 2,965]; 0,131	-0,020 [-0,105; 0,065]; 0,360/ 0,034 [-0,010; 0,079]; 0,179
nächtliche		6 (2,2)/15 (5,5)		16 (6,1)	0,35 [0,110; 0,953]; 0,029/ 0,89 [0,433; 1,847]; 0,762	0,36 [0,144; 0,909]; 0,029/ 0,90 [0,454; 1,783]; 0,762	-0,039 [-0,124; 0,046]; 0,040/ -0,006 [-0,046; 0,034]; 0,906
nicht-nächtliche		41 (15,1)/45 (16,5)		44 (16,8)	0,88 [0,553; 1,399]; 0,587/ 0,98 [0,620; 1,541]; 0,923	0,90 [0,608; 1,326]; 0,587/ 0,98 [0,672; 1,434]; 0,923	-0,017 [-0,079; 0,045]; 0,671/ -0,003 [-0,066; 0,060]; 1,000
schwere		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000; 18,301]; 0,491/ 0,96 [0,012; 75,607]; 1,000	0,13 [0,003; 6,570]; 0,491[#]/ 0,96 [0,060; 15,391]; 1,000[#]	-0,004 [-0,089; 0,081]; 0,985/ 0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000
52 Wochen							
Gesamt	272/273	57 (21,0)/68 (24,9)	262	73 (27,9)	0,69 [0,461; 1,022]; 0,063/ 0,86 [0,584; 1,262]; 0,438	0,75 [0,556; 1,017]; 0,063/ 0,89 [0,673; 1,187]; 0,428	-0,069 [-0,142; 0,004]; 0,079/ -0,030 [-0,104; 0,045]; 0,498
bestätigte symp-tomatische		40 (14,7)/43 (15,8)		52 (19,8)	0,70 [0,443; 1,095]; 0,116/ 0,76 [0,484; 1,178]; 0,215	0,74 [0,509; 1,079]; 0,116/ 0,79 [0,550; 1,145]; 0,215	-0,051 [-0,115; 0,013]; 0,145/ -0,041 [-0,106; 0,024]; 0,260
asymptomatische		14 (5,1)/31 (11,4)		25 (9,5)	0,51 [0,261; 1,013]; 0,051/ 1,21 [0,696; 2,118]; 0,493	0,54 [0,287; 1,015]; 0,051/ 1,19 [0,723; 1,960]; 0,493	-0,044 [-0,088; 0,000]; 0,074/ 0,018 [-0,034; 0,070]; 0,587
nächtliche		8 (2,9)/17 (6,2)		31 (11,8)	0,23 [0,088; 0,516]; < 0,001/ 0,49 [0,267; 0,918]; 0,023	0,25 [0,116; 0,531]; <0,001/ 0,53 [0,299; 0,928]; 0,023	-0,089 [-0,173; -0,004]; <0,001/ -0,056 [-0,105; -0,008]; 0,034
nicht-nächtliche		51 (18,8)/59 (21,6)		60 (22,9)	0,78 [0,511; 1,182]; 0,237/ 0,93 [0,618; 1,395]; 0,720	0,82 [0,587; 1,142]; 0,237/ 0,94 [0,687; 1,296]; 0,720	-0,042 [-0,110; 0,027]; 0,282/ -0,013 [-0,083; 0,058]; 0,799
schwere		0 (0,0)/1 (0,4)		2 (0,8)	0,19 [0,000; 3,341]; 0,240/	0,13 [0,008; 2,081]; 0,240[#]/	-0,008 [-0,093; 0,078]; 0,462/

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
					0,48 [0,008; 9,244]; 0,617	0,49 [0,051; 4,745]; 0,617[#]	-0,004 [-0,089; 0,081]; 0,972
78 Wochen							
Gesamt	272/273	64 (23,5)/71 (26,0)	262	83 (31,7)	0,66 [0,453; 0,973]; 0,035/ 0,76 [0,521; 1,103]; 0,147	0,74 [0,562; 0,981]; 0,035/ 0,82 [0,628; 1,073]; 0,147	-0,081 [-0,157; -0,006]; 0,044/ -0,057 [-0,133; 0,020]; 0,176
bestätigte symp-tomatische		44 (16,2)/45 (16,5)		57 (21,8)	0,69 [0,449; 1,074]; 0,100/ 0,71 [0,460; 1,096]; 0,121	0,74 [0,521; 1,060]; 0,100/ 0,76 [0,533; 1,078]; 0,121	-0,056 [-0,122; 0,011]; 0,125/ -0,053 [-0,119; 0,014]; 0,149
asymptomatische		17 (6,3)/34 (12,5)		35 (13,4)	0,43 [0,236; 0,793]; 0,006/ 0,92 [0,556; 1,530]; 0,755	0,47 [0,269; 0,814]; 0,006/ 0,93 [0,600; 1,448]; 0,755	-0,071 [-0,121; -0,021]; 0,009/ -0,009 [-0,066; 0,048]; 0,855
nächtliche		11 (4,0)/18 (6,6)		35 (13,4)	0,27 [0,123; 0,568]; < 0,001/ 0,46 [0,252; 0,831]; 0,009	0,30 [0,157; 0,583]; < 0,001/ 0,49 [0,287; 0,849]; 0,009	-0,093 [-0,177; 0,008]; < 0,001/ -0,068 [-0,118; -0,017]; 0,013
nicht-nächtliche		58 (21,3)/62 (22,7)		67 (25,6)	0,79 [0,528; 1,179]; 0,246/ 0,86 [0,575; 1,271]; 0,439	0,83 [0,613; 1,134]; 0,246/ 0,89 [0,657; 1,200]; 0,439	-0,042 [-0,114; 0,029]; 0,29/ -0,029 [-0,101; 0,044]; 0,501
schwere		0 (0,0)/2 (0,7)		2 (0,8)	0,19 [0,000; 3,341]; 0,240/ 0,96 [0,069; 13,327]; 1,000	0,13 [0,008; 2,081]; 0,240[#]/ 0,96 [0,134; 6,852]; 1,000[#]	-0,008 [-0,093; 0,078]; 0,462/ 0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off:* < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[*]							
26 Wochen							
Gesamt	164/	36 (22,0)/29 (18,1)	165	38 (23,0)	0,94 [0,560; 1,577]; 0,815/ 0,74 [0,431; 1,271]; 0,274	0,95 [0,638; 1,424]; 0,815/ 0,79 [0,511; 1,212]; 0,274	-0,011 [-0,101; 0,079]; 0,918/ -0,049 [-0,137; 0,039]; 0,339
bestätigte symp-tomatische		24 (14,6)/18 (11,3)		24 (14,6)	1,01 [0,546; 1,858]; 0,982/ 0,74 [0,387; 1,432]; 0,376	1,01 [0,596; 1,697]; 0,982/ 0,77 [0,437; 1,369]; 0,376	0,001 [-0,075; 0,077]; 1,000/ -0,033 [-0,106; 0,040]; 0,472
asymptomatische		8 (4,9)/16 (10,0)		12 (7,3)	0,65 [0,225; 1,798]; 0,490/ 1,42 [0,648; 3,098]; 0,381	0,67 [0,282; 1,598]; 0,490/ 1,38 [0,672; 2,814]; 0,381	-0,024 [-0,132; 0,084]; 0,498/ 0,027 [-0,034; 0,088]; 0,498
nächtliche		3 (1,8)/6 (3,8)		11 (6,7)	0,26 [0,046; 1,017]; 0,052/ 0,55 [0,162; 1,660]; 0,320	0,27 [0,078; 0,966]; 0,052/ 0,56 [0,213; 1,485]; 0,320	-0,048 [-0,156; 0,059]; 0,057/ -0,029 [-0,139; 0,080]; 0,352
nicht-nächtliche		33 (20,1)/25 (15,6)		31 (18,8)	1,09 [0,631; 1,880]; 0,760/ 0,80 [0,449; 1,428]; 0,450	1,07 [0,690; 1,663]; 0,760/ 0,83 [0,515; 1,344]; 0,450	-0,013 [-0,072; 0,099]; 0,868/ -0,032 [-0,114; 0,050]; 0,543
schwere		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,6)	0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/ 0,34 [0,000; 19,594]; 1,000	0,14 [0,003; 6,862]; 1,000[#]/ 0,14 [0,003; 7,034]; 1,000[#]	-0,006 [-0,114; 0,102]; 1,000/ -0,006 [-0,115; 0,103]; 1,000
52 Wochen							
Gesamt	164/160	40 (24,4)/34 (21,3)	165	44 (26,7)	0,89 [0,540; 1,457]; 0,636/ 0,74 [0,445; 1,239]; 0,253	0,91 [0,632; 1,324]; 0,636/ 0,80 [0,539; 1,178]; 0,253	-0,023 [-0,117; 0,071]; 0,729/ -0,054 [-0,147; 0,038]; 0,311

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
bestätigte symp-tomatische		27 (16,5)/20 (12,5)		28 (17,0)	0,96 [0,540; 1,721]; 0,902/ 0,70 [0,376; 1,300]; 0,256	0,97 [0,599; 1,572]; 0,902/ 0,74 [0,433; 1,253]; 0,256	-0,005 [-0,086; 0,076]; 1,000/ -0,045 [-0,122; 0,032]; 0,425
asymptomatische		11 (6,7)/21 (13,1)		16 (9,7)	0,67 [0,301; 1,490]; 0,323/ 1,41 [0,706; 2,806]; 0,331	0,69 [0,331; 1,445]; 0,323/ 1,35 [0,733; 2,498]; 0,331	-0,030 [-0,089; 0,029]; 0,431/ 0,034 [-0,035; 0,103]; 0,425
nächtliche		5 (3,1)/7 (4,4)		17 (10,3)	0,27 [0,077; 0,801]; 0,013/ 0,40 [0,136; 1,049]; 0,055	0,30 [0,112; 0,783]; 0,013/ 0,42 [0,181; 0,996]; 0,055	-0,073 [-0,180; 0,035]; 0,016/ -0,059 [-0,168; 0,050]; 0,067
nicht-nächtliche		36 (22,0)/30 (18,8)		35 (21,2)	1,04 [0,618; 1,767]; 0,871/ 0,86 [0,497; 1,478]; 0,579	1,03 [0,685; 1,562]; 0,871/ 0,88 [0,571; 1,368]; 0,579	0,007 [-0,082; 0,096]; 0,977/ -0,025 [-0,122; 0,062]; 0,677
schwere		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,6)	0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/ 0,34 [0,000; 19,594]; 1,000	0,14 [0,003; 6,862]; 1,000#/ 0,14 [0,003; 7,034]; 1,000#	-0,006 [-0,114; 0,102]; 1,000/ -0,006 [-0,115; 0,103]; 1,000
78 Wochen							
Gesamt	164/160	45 (27,4)/36 (22,5)	165	50 (30,3)	0,87 [0,540; 1,402]; 0,567/ 0,67 [0,406; 1,099]; 0,111	0,91 [0,645; 1,272]; 0,567/ 0,74 [0,513; 1,074]; 0,111	-0,029 [-0,127; 0,069]; 0,652/ -0,078 [-0,173; 0,017]; 0,142
bestätigte symp-tomatische		29 (17,7)/22 (13,8)		29 (17,6)	1,01 [0,571; 1,776]; 0,980/ 0,75 [0,409; 1,366]; 0,343	1,01 [0,631; 1,605]; 0,980/ 0,78 [0,470; 1,302]; 0,343	0,001 [-0,081; 0,083]; 1,000/ -0,038 [-0,117; 0,041]; 0,426
asymptomatische		14 (8,5)/21 (13,1)		21 (12,7)	0,64 [0,313; 1,307]; 0,218/ 1,04 [0,542; 1,981]; 0,915	0,67 [0,353; 1,273]; 0,218/ 1,03 [0,586; 1,813]; 0,915	-0,042 [-0,108; 0,025]; 0,292/ 0,004 [-0,069; 0,077]; 1,000
nächtliche		6 (3,7)/8 (5,0)		18 (10,9)	0,31 [0,098; 0,846]; 0,018/ 0,43 [0,181; 1,019]; 0,050	0,34 [0,137; 0,823]; 0,018/ 0,46 [0,205; 1,024]; 0,050	-0,073 [-0,180; 0,035]; 0,021/ -0,059 [-0,117; -0,001]; 0,079
nicht-nächtliche		41 (25,0)/32 (20,0)		40 (24,2)	1,04 [0,631; 1,720]; 0,873/ 0,78 [0,462; 1,322]; 0,357	1,03 [0,707; 1,505]; 0,873/ 0,83 [0,547; 1,244]; 0,357	0,008 [-0,086; 0,101]; 0,975/ -0,042 [-0,133; 0,048]; 0,431
schwere		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,6)	0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/ 0,34 [0,000; 19,594]; 1,000	0,14 [0,003; 6,862]; 1,000#/ 0,14 [0,003; 7,034]; 1,000#	-0,006 [-0,114; 0,102]; 1,000/ -0,006 [-0,115; 0,103]; 1,000

° + Metformin + Glimepirid

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

Peto's *Odds Ratio*

ARD: absolute Risikidifferenz; L: Liter; KI: Konfidenzintervall; mmol: Millimol; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.12.19., Tabelle GBDB.14.82., Tabelle GBDB.14.83; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.7.1.4.2.1

Tabelle 4-64: 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off:* ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
26 Wochen							
Gesamt	272/273	134 (49,3)/135 (49,5)	262	157 (59,9)	0,65 [0,431;0,915];0,013/ 0,65 [0,464;0,922];0,015	0,82 [0,703;0,961];0,013/ 0,83 [0,706;0,964];0,015	-0,107 [-0,191;-0,023];0,017/ -0,105 [-0,189;-0,021];0,019
bestätigte symp-tomatische		89 (32,7)/82 (30,0)		101 (38,5)	0,78 [0,544;1,106];0,058/ 0,68 [0,478;0,980];0,038	0,85 [0,675;1,067];0,160/ 0,78 [0,615;0,988];0,038	-0,058 [-0,139;0,023];0,188/ -0,085 [-0,165;-0,005];0,047
asymptomatische		98 (36,0)/104 (38,1)		106 (40,5)	0,83 [0,584;1,176];0,044/ 0,91 [0,640;1,282];0,576	0,89 [0,718;1,105];0,292/ 0,94 [0,763;1,163];0,576	-0,044 [-0,127;0,038];0,335/ -0,024 [-0,106;0,059];0,638
nächtliche		51 (18,8)/54 (19,8)		63 (24,0)	0,73 [0,481;1,105];0,135/ 0,78 [0,516;1,175];0,233	0,78 [0,562;1,082];0,135/ 0,82 [0,596;1,135];0,233	-0,053 [-0,122;0,017];0,165/ -0,043 [-0,113;0,027];0,276
nicht-nächtliche		122 (44,9)/121 (44,3)		144 (55,0)	0,67 [0,474;0,937];0,020/ 0,65 [0,464;0,917];0,014	0,82 [0,688;0,969];0,020/ 0,81 [0,679;0,958];0,014	-0,101 [-0,185;-0,017];0,025/ -0,106 [-0,191;-0,022];0,018
schwere		0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,000;18,301];0,491/ 0,96 [0,012;75,607];1,000	0,13 [0,003;6,570];0,491[#]/ 0,96 [0,060;15,391];1,000[#]	-0,004 [-0,089;0,081];0,985/ 0,000 [-0,085;0,085];1,00
52 Wochen							
Gesamt	272/273	148 (54,4)/151 (55,3)	262	181 (69,1)	0,53 [0,375;0,761];<0,001/ 0,55 [0,389;0,789];0,001	0,79 [0,688;0,902];<0,001/ 0,80 [0,700;0,915];0,001	-0,147 [-0,228;-0,065];<0,001/ -0,138 [-0,219;-0,056];0,001
bestätigte symp-tomatische		102 (37,5)/103 (37,7)		123 (46,9)	0,68 [0,480;0,958];0,027/ 0,68 [0,485;0,966];0,031	0,80 [0,654;0,976];0,027/ 0,80 [0,658;0,981];0,031	-0,094 [-0,178;-0,011];0,034/ -0,092 [-0,176;-0,009];0,038
asymptomatische		111 (40,8)/113 (41,4)		136 (51,9)	0,64 [0,454;0,900];0,010/ 0,65 [0,465;0,921];0,015	0,79 [0,654;0,946];0,010/ 0,80 [0,664;0,958];0,015	-0,111 [-0,195;-0,027];0,013/ -0,105 [-0,189;-0,021];0,019
nächtliche		57 (21,0)/64 (23,4)		98 (37,4)	0,44 [0,302;0,652];< 0,001/ 0,51 [0,352;0,746];<0,001	0,56 [0,424;0,740];<0,001/ 0,63 [0,481;0,817];<0,001	-0,164 [-0,240;-0,089];<0,001/ -0,140 [-0,217;-0,062];<0,001
nicht-nächtliche		137 (50,4)/139 (50,9)		167 (63,7)	0,58 [0,408;0,816];0,002/ 0,59 [0,417;0,834];0,003	0,79 [0,681;0,917];0,002/ 0,80 [0,689;0,926];0,003	-0,134 [-0,217;-0,051];0,002/ -0,128 [-0,211;-0,045];0,004

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
schwere		0 (0,0)/1 (0,4)		2 (0,8)	0,19 [0,000;3,341];0,240/ 0,48 [0,008;9,244];0,617	0,13 [0,008;2,081];0,240[#]/ 0,49 [0,051];0,617[#]	-0,008 [0,093/0,078];0,462/ -0,004 [-0,089;0,081];0,972
78 Wochen							
Gesamt	272/273	154 (56,6)/160 (58,6)	262	187 (71,4)	0,52 [0,365;0,750];<0,001/ 0,57 [0,396;0,814];0,002	0,79 [0,697;0,903];<0,001/ 0,82 [0,724;0,931];0,002	-0,148 [-0,228;-0,067];<0,001/ -0,128 [-0,208;-0,048];0,003
bestätigte symp-tomatische		106 (39,0)/110 (40,3)		134 (51,1)	0,61 [0,433;0,860];0,005/ 0,64 [0,458;0,908];0,012	0,76 [0,630;0,921];0,005/ 0,79 [0,654;0,950];0,012	-0,122 [-0,206;-0,038];0,006/ -0,109 [-0,192;-0,025];0,015
asymptomatische		118 (43,4)/121 (44,3)		142 (54,2)	0,65 [0,460;0,911];0,012/ 0,67 [0,478;0,946];0,022	0,80 [0,672;0,954];0,012/ 0,82 [0,688;0,973];0,022	-0,108 [-0,192;-0,024];0,016/ -0,099 [-0,183;-0,014];0,028
nächtliche		63 (23,2)/70 (25,6)		104 (39,7)	0,46 [0,315;0,666];<0,001/ 0,52 [0,363;0,757];<0,001	0,58 [0,449;0,759];<0,001/ 0,65 [0,502;0,830];<0,001	-0,165 [-0,243;-0,088];<0,001/ -0,141 [-0,219;-0,062];<0,001
nicht-nächtliche		145 (53,3)/147 (53,8)		176 (67,2)	0,56 [0,393;0,793];0,001/ 0,57 [0,401;0,810];0,002	0,79 [0,690;0,913];0,001/ 0,80 [0,698;0,921];0,002	-0,139 [-0,221;-0,057];0,001/ -0,133 [-0,215;-0,051];0,002
schwere		0 (0,0)/2 (0,7)		2 (0,8)	0,19 [0,000;3,341];0,240/ 0,96 [0,069;13,327];1,000	0,13 [0,008;2,081];0,240[#]/ 0,96 [0,134;6,852];1,000[#]	-0,008 [-0,093;0,078];0,462/ 0,000 [-0,085;0,085];1,000
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off:* ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[*]							
26 Wochen							
Gesamt	164/160	84 (51,2)/76 (47,5)	165	97 (58,8)	0,74 [0,476;1,138];0,168/ 0,63 [0,409;0,983];0,041	0,87 [0,716;1,060];0,168/ 0,81 [0,657;0,994];0,041	-0,076 [-0,183;0,032];0,204/ -0,113 [-0,221;-0,005];0,054
bestätigte symp-tomatische		58 (35,4)/45 (28,1)		60 (36,4)	0,96 [0,610;1,503];0,850/ 0,68 [0,429;1,094];0,112	0,97 [0,728;1,299];0,850/ 0,77 [0,562;1,065];0,112	-0,010 [-0,114;0,094];0,941/ -0,082 [-0,184;0,019];0,142
asymptomatische		61 (37,2)/61 (38,1)		70 (42,4)	0,80 [0,516;1,251];0,333/ 0,84 [0,536;1,304];0,430	0,88 [0,671;1,145];0,333/ 0,90 [0,689;1,172];0,430	-0,052 [-0,158;0,053];0,392/ -0,043 [-0,150;0,064];0,499
nächtliche		27 (16,5)/23 (14,4)		34 (20,6)	0,76 [0,434;1,328];0,334/ 0,65 [0,362;1,156];0,140	0,80 [0,506;1,261];0,334/ 0,70 [0,431;1,130];0,140	-0,041 [-0,125;0,042];0,409/ -0,062 [-0,145;0,020];0,183
nicht-nächtliche		75 (45,7)/68 (42,5)		91 (55,2(	0,69 [0,444;1,058];0,088/ 0,60 [0,388;0,932];0,023	0,83 [0,668;1,029];0,088/ 0,77 [0,614;0,967];0,023	-0,094 [-0,202;0,013];0,110/ -0,127 [-0,234;-0,019];0,030
schwere		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,6)	0,33 [0,000;19,116];1,000/ 0,34 [0,000;19,594];1,000	0,14 [0,003;6,826];1,000[#]/ 0,14 [0,003;7,034];1,000[#]	-0,006 [-0,114;0,102];1,000/ -0,006 [-0,115;0,103];1,000
52 Wochen							
Gesamt	164/	87 (53,1)/83 (51,9)	165	108 (65,5)	0,60 [0,383;0,929];0,022/	0,81 [0,676;0,972];0,022/	-0,124 [-0,229;-0,019];0,029/

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
					0,57 [0,364;0,889];0,013	0,79 [0,658;0,954];0,013	-0,136 [-0,242;-0,030];0,018
bestätigte symp-tomatische		60 (36,6)/53 (33,1)		68 (41,2)	0,82 [0,528;1,283];0,389/ 0,71 [0,450;1,111];0,132	0,89 [0,677;1,165];0,389/ 0,80 [0,604;1,070];0,132	-0,046 [-0,152;0,059];0,455/ -0,081 [-0,186;0,024];0,164
asymptomatische		67 (40,9)/65 (40,6)		83 (50,3)	0,68 [0,441;1,055];0,085/ 0,68 [0,436;1,048];0,080	0,81 [0,640;1,031];0,085/ 0,81 [0,635;1,028];0,080	-0,094 [-0,202;0,013];0,107/ -0,097 [-0,205;0,011];0,101
nächtliche		30 (18,3)/29 (18,1)		49 (29,7)	0,53 [0,316;0,890];0,015/ 0,52 [0,311;0,884];0,015	0,62 [0,413;0,919];0,015/ 0,61 [0,407;0,915];0,015	-0,114 [-0,205;-0,023];0,022/ -0,116 [-0,207;-0,024];0,021
nicht-nächtliche		79 (48,2)/74 (46,2)		100 (60,6)	0,60 [0,390;0,936];0,024/ 0,56 [0,360;0,869];0,009	0,79 [0,650;0,972];0,024/ 0,76 [0,620;0,939];0,0009	-0,124 [-0,231;-0,018];0,031/ -0,144 [-0,251;-0,036];0,013
schwere		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,6)	0,33 [0,000;19,116];1,000/ 0,34 [0,000;19,594];1,000	0,14 [0,003;6,862];1,000#/ 0,14 [0,003;7,034];1,000#	-0,006 [-0,114;0,102];1,000/ -0,006 [-0,115;0,103];1,000
78 Wochen							
Gesamt	164/165	90 (54,9)/89 (55,6)	165	112 (67,9)	0,58 [0,367;0,901];0,015/ 0,59 [0,378;0,932];0,023	0,81 [0,679;0,962];0,015/ 0,82 [0,689;0,975];0,023	-0,130 [-0,234;-0,026];0,021/ -0,123 [-0,227;-0,018];0,031
bestätigte symp-tomatische		61 (37,2)/56 (35,0)		74 (44,9)	0,73 [0,469;1,132];0,158/ 0,66 [0,424;1,035];0,070	0,83 [0,639;1,077];0,158/ 0,78 [0,595;1,023];0,162	-0,077 [-0,183;0,029];0,194/ -0,098 [-0,204;0,007];0,089
asymptomatische		72 (43,9)/71 (44,4)		86 (52,1)	0,72 [0,466;1,110];0,136/ 0,73 [0,474;1,134];0,162	0,84 [0,672;1,056];0,136/ 0,85 [0,679;1,068];0,162	-0,082 [-0,190;0,025];0,167/ -0,077 [-0,186;0,031];0,198
nächtliche		32 (19,5)/35 (21,9)		52 (31,5)	0,53 [0,317;0,875];0,013/ 0,61 [0,370;1,002];0,050	0,62 [0,422;0,909];0,013/ 0,69 [0,480;1,004];0,050	-0,120 [-0,213;-0,027];0,018/ -0,096 [-0,192;-0,001];0,066
nicht-nächtliche		85 (51,8)/79 (49,4)		106 (64,2)	0,60 [0,385;0,932];0,023/ 0,54 [0,348;0,847];0,007	0,81 [0,670;0,972];0,023/ 0,77 [0,633;0,933];0,007	-0,124 [-0,230;-0,018];0,030/ -0,149 [-0,255;-0,042];0,009
schwere		0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,6)	0,33 [0,000;19,116];1,000/ 0,34 [0,000;19,594];1,000	0,14 [0,003;6,862];1,000#/ 0,14 [0,003;7,034];1,000#	-0,006 [-0,114;0,102];1,000/ -0,006 [-0,115;0,103];1,000

° + Metformin + Glimepirid

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

Peto's *Odds Ratio*

ARD: absolute Risikidifferenz; L: Liter; KI: Konfidenzintervall; mmol: Millimol; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.67., GBDB.14.70., GBDB.14.72., GBDB.14.74., GBDB.14.76., GBDB.12.12, GBDB.12.13., GBDB.12.14., GBDB.14.81., GBDB.14.82., GBDB.14.83.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.7.1.4.2.1

Tabelle 4-65: 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Todesfälle							
78 Wochen							
Todesfälle	272/273	1 (0,4)/0 (0,0)	262	2 (0,8)	0,48 [0,008; 9,278]; 0,617/ 0,19 [0,000; 3,329]; 0,239	0,49 [0,051; 4,763]; 0,617[#]/ 0,13 [0,008; 2,073]; 0,293[#]	-0,004 [-0,089; 0,081]; 0,974/ -0,008 [-0,092; 0,077]; 0,461
Todesfälle (Sensitivitätsanalyse)[*]							
78 Wochen							
Todesfälle	164/160	1 (0,6)/0 (0,0)	165	2 (1,2)	0,50 [0,008; 9,712]; 1,000/ 0,20 [0,000; 3,576]; 0,499	0,51 [0,053; 4,980]; 1,000[#]/ 0,14 [0,009; 2,227]; 0,499[#]	-0,006 [-0,114; 0,102]; 1,000/ -0,012 [-0,121; 0,097]; 0,492
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)							
26 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 SUE	272/273	17 (6,3)/16 (5,9)	262	12 (4,6)	1,39 [0,610; 3,256]; 0,448/ 1,30 [0,563; 3,068]; 0,564	1,36 [0,665; 2,801]; 0,448/ 1,28 [0,617; 2,653]; 0,564	0,017 [-0,068; 0,102]; 0,509/ 0,013 [-0,072; 0,098]; 0,638
52 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 SUE	272/273	23 (8,5)/24 (8,8)	262	28 (10,7)	0,77 [0,432; 1,378]; 0,381/ 0,81 [0,454; 1,430]; 0,459	0,79 [0,468; 1,337]; 0,381/ 0,82 [0,490; 1,381]; 0,459	-0,022 [-0,072; 0,028]; 0,466/ -0,019 [-0,069; 0,031]; 0,553
78 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 SUE	272/273	28 (10,3)/32 (11,7)	262	32 (12,2)	0,82 [0,482; 1,413]; 0,483/ 0,95 [0,566; 1,609]; 0,861	0,84 [0,523; 1,359]; 0,483/ 0,96 [0,606; 1,520]; 0,861	-0,019 [-0,073; 0,034]; 0,572/ -0,005 [-0,060; 0,050]; 0,966

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)							
26 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 UE	272/273	146 (53,68)/160 (58,61)	262	137 (52,29)	1,06 [0,753; 1,485]; 0,748/ 1,29 [0,918; 1,818]; 0,142	1,03 [0,875; 1,204]; 0,748/ 1,12 [0,962; 1,306]; 0,142	0,014 [-0,071; 0,099]; 0,815/ 0,063 [-0,021; 0,147]; 0,167
52 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 UE	272/273	175 (64,3)/189 (69,2)	262	175 (66,8)	0,90 [0,627; 1,282]; 0,551/ 1,12 [0,778; 1,609]; 0,546	0,96 [0,852; 1,089]; 0,551/ 1,04 [0,923; 1,164]; 0,546	-0,025 [-0,105; 0,0506]; 0,613/ 0,024 [-0,055; 0,103]; 0,609
78 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 UE	272/273	188 (69,1)/201 (73,6)	262	192 (73,3)	0,82 [0,560; 1,88]; 0,288/ 1,02 [0,693; 1,494]; 0,928	0,94 [0,847; 1,051]; 0,288/ 1,00 [0,907; 1,112]; 0,928	-0,042 [-0,118; 0,035]; 0,334/ 0,003 [-0,071; 0,078]; 1,000
Abbrüche wegen UEs/Tod							
26 Wochen							
Studienabbrüche	272/273	4 (1,5)/5 (1,8)	262	4 (1,5)	0,96 [0,177; 5,226]; 1,000/ 1,20 [0,256; 6,132]; 1,000	0,96 [0,243; 3,811]; 1,000/ 1,20 [0,326; 4,419]; 1,000	-0,001 [-0,086; 0,084]; 1,000/ 0,003 [-0,082; 0,088]; 1,000
78 Wochen							
Studienabbrüche	272/273	9 (3,3)/9 (3,3)	262	7 (2,7)	1,25 [0,406; 4,001]; 0,801/ 1,24 [0,405; 3,985]; 0,801	1,24 [0,468; 3,277]; 0,801/ 1,23 [0,466; 3,265]; 0,801	0,006 [-0,079; 0,091]; 0,859/ 0,006 [-0,079; 0,091]; 0,865
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt							
PT Diarrhoe							
52 Wochen	272/273		262				
gesamt		23 (8,5)/29 (10,6)		10 (3,8)	2,33 [1,038; 5,589]; 0,031/ 3,00 [1,380; 7,029]; 0,003	2,22 [1,075; 4,564]; 0,031/ 2,78 [1,384; 5,596]; 0,003	0,046 [-0,039; 0,131]; 0,041/ 0,068 [-0,017; 0,152]; 0,004
mild		17 (6,3)/22 (8,1)		3 (1,2)	5,76 [1,632; 30,939]; 0,002/ 7,57 [2,225; 39,857]; < 0,001	5,46 [1,619; 18,407]; 0,002/ 7,04 [2,132; 23,234]; < 0,001	0,051 [-0,034; 0,136]; 0,004/ 0,069 [-0,016; 0,153]; < 0,001
moderat		5 (1,8)/7 (2,6)		6 (2,3)	0,80 [0,190; 3,187]; 0,768/ 1,12 [0,318; 4,102]; 1,000	0,80 [0,248; 2,598]; 0,768/ 1,12 [0,381; 3,288]; 1,000	-0,005 [-0,090;0,080]; 0,950/ 0,003 [-0,082; 0,088]; 1,000,
schwer		1 (0,4)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,96 [0,012; 75,886]; 1,000/ 0,32 [0,000; 18,234]; 0,490	0,96 [0,060; 15,446]; 1,000[#]/ 0,13 [0,003; 6,545]; 0,490[#]	-0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000/ -0,004 [-0,089; 0,081]; 0,984

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
78 Wochen	272/273		262				
gesamt		25 (9,2)/29 (10,6)		15 (5,7)	1,67 [0,858; 3,237]; 0,128/ 1,96 [1,024; 3,741]; 0,039	1,61 [0,866; 2,976]; 0,128/ 1,86 [1,018; 3,380]; 0,039	0,035 [-0,010; 0,079]; 0,175/ 0,049 [0,003; 0,095]; 0,057
mild		18 (6,6)/22 (8,1)		8 (3,1)	2,25 [0,910; 6,085]; 0,070/ 2,78 [1,164; 7,356]; 0,014	2,17 [0,959; 4,898]; 0,070/ 2,64 [1,196; 5,822]; 0,014	0,036 [-0,050; 0,120]; 0,087/ 0,050 [-0,035; 0,134]; 0,020
moderat		6 (2,2)/7 (2,6)		6 (2,3)	0,96 [0,254; 3,651]; 1,000/ 1,12 [0,318; 4,102]; 1,000	0,96 [0,315; 2,949]; 1,000/ 1,12 [0,381; 3,288]; 1,000	-0,001 [-0,086; 0,084]; 1,000/ 0,003 [-0,082; 0,088]; 1,000
schwer		1 (0,4)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,96 [0,012; 75,886]; 1,000/ 0,32 [0,000; 18,234]; 0,490	0,96 [0,060; 15,446]; 1,000[#]/ 0,13 [0,003; 6,545]; 0,490	-0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000/ -0,004 [-0,089; 0,081]; 0,984
PT Übelkeit							
52 Wochen	272/273		262				
gesamt		18 (6,6)/39 (14,3)		4 (1,5)	4,57 [1,474; 18,779]; 0,004/ 10,75 [3,781; 41,901]; < 0,001	4,33 [1,487; 12,637]; 0,004/ 9,36 [3,391; 25,819]; < 0,001	0,051 [-0,034; 0,135]; 0,006/ 0,128 [0,043; 0,211]; < 0,001
mild		13 (4,8)/27 (9,9)		4 (1,5)	3,24 [0,981; 13,784]; 0,046/ 7,08 [2,410 ; 28,162]; < 0,001	3,13 [1,034; 9,478]; 0,046/ 6,48 [2,298; 18,260]; < 0,001	0,033 [-0,053; 0,117]; 0,058/ 0,084 [-0,002; 0,168]; < 0,001
moderat		5 (1,8)/11 (4,0)		0 (0,0)	10,79 [1,183; Inf]; 0,062/ 23,00 [3,154; Inf]; < 0,001	7,23 [1,244; 42,016]; 0,062[#]/ 7,37 [2,234; 24,300]; < 0,001[#]	0,018 [-0,067; 0,103]; 0,079/ 0,040 [-0,045; 0,125]; 0,003
schwer		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 2,89 [0,051; Inf]; 1,000	n. b./ 7,10 [0,141; 357,975]; 1,000[#]	n. b./ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000
78 Wochen	272/273		262				
gesamt		21 (7,7)/42 (15,4)		4 (1,5)	5,40 [1,781; 21,870]; < 0,001/ 11,73 [4,146; 45,559]; < 0,001	5,06 [1,760; 14,534]; < 0,001/ 10,08 [3,665; 27,708]; < 0,001	0,062 [-0,023; 0,146]; 0,001/ 0,139 [0,054; 0,222]; < 0,001
mild		15 (5,5)/29 (10,6)		4 (1,5)	3,76 [1,176; 15,759]; 0,018/ 7,67 [2,629; 30,358]; < 0,001	3,61 [1,215; 10,741]; 0,018 / 6,96 [2,480; 19,520]; < 0,001	0,040 [-0,045; 0,125]; 0,024/ 0,091 [0,006; 0,175]; < 0,001
moderat		6 (2,2)/12 (4,4)		0 (0,0)	12,80 [1,504; Inf]; 0,031/ 25,10 [3,494; Inf]; < 0,001	7,26 [1,453; 36,233]; 0,031[#]/ 7,40 [2,357; 23,210]; < 0,001[#]	0,022 [-0,063; 0,107]; 0,045/ 0,044 [-0,041; 0,129]; 0,002
schwer		0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 2,89 [0,051; Inf]; 1,000	n. b./ 7,10 [0,141; 357,975]; 1,000[#]	n. b./ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
PT Erbrechen							
52 Wochen	272/273		262				
gesamt		9 (3,3)/17 (6,2)		3 (1,2)	2,95 [0,725; 17,123]; 0,142/ 5,73 [1,625; 30,818]; 0,002	2,89 [0,791; 10,556]; 0,142/ 5,44 [1,613; 18,340]; 0,002	0,022 [-0,064; 0,106]; 0,163/ 0,051 [-0,034; 0,135]; 0,004
mild		5 (1,8)/11 (4,0)		2 (0,8)	2,43 [0,394; 25,739]; 0,451/ 5,46 [1,171; 51,020]; 0,021	2,29 [0,516; 10,171]; 0,451[#]/ 3,95 [1,317; 11,879]; 0,021[#]	0,011[-0,074; 0,096]; 0,477/ 0,033 [-0,052; 0,117]; 0,030
moderat		3 (1,1)/6 (2,2)		0 (0,0)	6,82 [0,563; Inf]; 0,249/ 12,76 [1,499; Inf]; 0,031	7,18 [0,743; 69,301]; 0,249[#]/ 7,23 [1,448; 36,105]; 0,031[#]	0,011 [-0,074; 0,096]; 0,260/ 0,022 [-0,063; 0,107]; 0,045
schwer		1 (0,4)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,96 [0,012; 75,886]; 1,000/ 0,32 [0,000; 18,234]; 0,490	0,96 [0,060; 15,446]; 1,000[#]/ 0,13 [0,003; 6,545]; 0,490[#]	-0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000/ -0,004 [-0,089; 0,081]; 0,984
78 Wochen	272/273		262				
gesamt		10 (3,7)/18 (6,6)		3 (1,2)	3,30 [0,834; 18,805]; 0,089/ 6,09 [1,743; 32,598]; 0,001	3,21 [0,894; 11,537]; 0,089/ 5,76 [1,716; 19,319]; 0,001	0,025 [-0,060; 0,110]; 0,106/ 0,054 [-0,031; 0,139]; 0,003
mild		6 (2,2)/12 (4,4)		2 (0,8)	2,93 [0,517; 29,910]; 0,286/ 5,98 [1,308; 55,360]; 0,012	2,65 [0,657; 10,709]; 0,286[#]/ 4,15 [1,436; 11,983]; 0,012[#]	0,014 [-0,071; 0,099]; 0,310/ 0,036 [-0,049; 0,121]; 0,018
moderat		3 (1,1)/6 (2,2)		0 (0,0)	6,82 [0,563; Inf]; 0,249/ 12,76 [1,499; Inf]; 0,031	7,18 [0,743; 69,301]; 0,249[#]/ 7,23 [1,448; 36,105]; 0,031[#]	0,011 [-0,074; 0,096]; 0,260/ 0,022 [-0,063; 0,107]; 0,045
schwer		1 (0,4)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,96 [0,012; 75,886]; 1,000/ 0,32 [0,000; 18,234]; 0,490	0,96 [0,060; 15,446]; 1,000[#]/ 0,13 [0,003; 6,545]; 0,490[#]	-0,000 [-0,085; 0,085]; 1,000/ -0,004 [-0,089; 0,081]; 0,984
PT Appetitlosigkeit							
52 Wochen	272/273		262				
Gesamt		12 (4,4)/9 (3,3)		1 (0,4)	12,05 [1,753; 516,873]; 0,003/ 8,90 [1,214; 391,457]; 0,021	5,44 [1,811; 16,336]; 0,003[#]/ 4,89 [1,399; 17,059]; 0,021 [#]	0,040 [-0,045; 0,125]; 0,006/ 0,029 [-0,056; 0,114]; 0,030
mild		10 (3,7)/7 (2,6)		1,0 (0,4)	9,96 [1,395; 433,939]; 0,011/ 6,87 [0,870; 310,713]; 0,069	5,10 [1,548; 16,834]; 0,011[#]/ 4,39 [1,087; 17,712]; 0,069[#]	0,033 [-0,052; 0,118]; 0,018/ 0,022 [-0,063; 0,107]; 0,085
moderat		2 (0,7)/ 2 (0,7)		0 (0,0)	4,85 [0,278; Inf]; 0,499/ 4,83 [0,277; Inf]; 0,499	7,15 [0,446; 114,643]; 0,499[#]/ 7,12 [0,444; 114,249]; 0,499[#]	0,007; [-0,078; 0,092]; 0,495/ 0,007 [-0,078; 0,092]; 0,497
schwer		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
78 Wochen	272		262				
gesamt		12(4,4)/10 (3,7)		1 (0,4)	12,05 [1,753; 516,873]; 0,003/ 9,92 [1,390; 432,289]; 0,011	5,44 [1,811; 16,336]; 0,003#/ 5,09 [1,542; 16,773]; 0,011#	0,040 [-0,045; 0,125]; 0,006/ 0,033 [-0,052; 0,118]; 0,018
mild		10 (3,7)/ 7 (2,6)		1 (0,4)	9,96 [1,395; 433,939]; 0,011/ 6,87 [0,870; 310,713]; 0,069	5,10 [1,548; 16,834]; 0,011#/ 4,39 [1,087; 17,712]; 0,069#	0,033 [-0,052; 0,118]; 0,018/ 0,022 [-0,063; 0,107]; 0,085
moderat		2 (0,7)/ 3 (1,1)		0 (0,0)	4,85 [0,278; Inf]; 0,499/ 6,79 [0,561; Inf]; 0,249	7,15 [0,446; 114,643]; 0,499#/ 7,15 [0,740; 69,060]; 0,249#	0,007 [-0,078; 0,092]; 0,495/ 0,011 [-0,074; 0,096]; 0,262
schwer		0 (0,0)/ 0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreas							
HLT diagnostizierte Pankreatitis CEC							
78 Wochen	272/273	1 (0,4)/2 (0,7)	262	0 (0,0)	2,90 [0,051; Inf]; 1,000/ 4,83 [2,77; Inf]; 0,499	7,12 [0,141; 359,190]; 1,000#/ 7,12 [0,444; 114,249]; 0,499#	0,004 [-0,081; 0,089]; 1,000/ 0,007 [-0,078; 0,092]; 0,497

° + Metformin + Glimepirid

* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einer Glimepiriddosis von ≤ 6 mg

Peto's Odds Ratio

ARD: absolute Risikodifferenz; CEC: *Clinical Event Classification Group*, HLT: *High Level Term*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RR: relatives Risiko;; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.51., GBDB.14.52., GBDB.14.53., GBDB.14.54.; GBDB.14.58., GBDB.14.59., GBDB.12.10., GBDB.12.11., GBDB.14.54., GBDB.14.56., GBDB.14.55., GBDB.10.1., GBDB.10.2., Tabelle DE 1.4.10

Sicherheit/Nebenwirkungen

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend benannten Hypoglykämien und der Hypoglykämierate für ein Jahr bis Woche 26, 52 und 78 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* (26) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (29) zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes. Die Arbeitsgruppe Hypoglykämie der ADA begründet die Empfehlung von 70 mg/dL als Schwellenwert zur Diagnose einer hypoglykämischen Episode zum einen damit, dass bei Unterschreitung eines Blutglukosespiegels von etwa 70 mg/dL die Gegenregulation durch ansteigende Glukagonspiegel einsetzt. Zum anderen ist nach früheren Episoden mit Glukosespiegeln < 70 mg/dL die sympathoadrenale Reaktion auf weitere Hypoglykämien abgeschwächt oder sie bleibt aus, und der Patient nimmt die Hypoglykämie nicht mehr angemessen wahr (*hypoglycemia unawareness*) (26). Der niedrigere *cut-off* mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA '*Note for Guidance*' (58) 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 und hat als Grenzwert für Insulindosisänderungen insbesondere nach unten, um das Hypoglykämierisiko zu senken, eine große Relevanz bei der Therapie.

Hypoglykämien (Gesamt):

In Bezug auf die Gesamtrate der Hypoglykämien wurde der Anteil der Patienten dargestellt, die mindestens eine Hypoglykämie berichtet hatten, unabhängig von der Definition der Hypoglykämie. Diese schlossen daher gemäß Studienprotokoll und -bericht alle bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwere 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) ein, die entweder als nächtliche oder nicht-nächtliche Hypoglykämien eingestuft wurden.

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

Bis Woche 26 war insgesamt bei 49,3/49,5 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 59,9 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Bis Woche 52 war bei 54,4/55,3 % und 69,1 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten und bis zum Zeitpunkt 78 Wochen bei 56,6/58,6 % und 71,4 %. Sowohl nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,461; 0,915]; 0,013/0,65 [0,464; 0,922]; 0,015) als auch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,375; 0,761];< 0,001/0,55 [0,389;0,789]; 0,001) und nach 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,365; 0,750];< 0,001/0,57 [0,396; 0,814]; 0,002) stellte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Gunsten von Dulaglutid dar, in dem signifikant weniger Patienten mindestens 1 Hypoglykämie unter Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu Insulin glargin berichtet hatten.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27).

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

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war in der entsprechenden Subpopulation insgesamt bei 51,2/47,5 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 58,8 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Nach 52 Wochen war bei 53,1/51,9 % und 65,5 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten und nach 78 Wochen bei 54,9/55,6 % und 67,9 %. Nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,476; 1,138]; 0,168/0,63 [0,409; 0,983]; 0,041) war der Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin konsistent gleichgerichtet zur ITT-Population zu Gunsten von Dulaglutid, aber nur für die Dulaglutid 1,5mg Behandlungsgruppe statistisch signifikant. Nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,383; 0,929]; 0,022/0,57 [0,364; 0,889]; 0,013) und nach 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,367; 0,901];0,015/0,59 [0,378; 0,932]; 0,023) wurde der statistisch signifikante Behandlungsunterschied in der ITT-Population zu Gunsten von Dulaglutid für beide Dulaglutid-Gruppen gegenüber Insulin glargin in der Sensitivitätsanalyse bestätigt.

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

In den ersten 26 Behandlungswochen war insgesamt bei 16,9/19,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 20,2 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Über 52 Wochen war bei 21,0/24,9 % und 27,9 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten und bis Woche 78 bei 23,5%/26,0 % und 31,7 %. Weder nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,518; 1,243]; 0,324/0,97 [0,637; 1,485]; 0,897) noch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,461; 1,022]; 0,063/0,86 [0,584; 1,262]; 0,438) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert unterhalb dieses niedrigen cut-off-Werts. Nach Verlauf von 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,453; 0,973]; 0,035/0,76 [0,521; 1,103]; 0,147) zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Vorteil der Dulaglutid 0,75 mg Gruppe gegenüber Insulin glargin mit einem signifikant geringeren Anteil an Patienten, die mindestens eine Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert unterhalb dieses niedrigen *cut-offs* berichtet hatten. Insgesamt vergrößerte sich der Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu Insulin glargin vom Zeitpunkt 26 bis 78 Wochen, indem sich der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie jeglicher Definition bezogen auf den niedrigen cut-off Wert und die entsprechend OR verringerten, zeigte aber nur nach 78 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistische Signifikanz.

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

Nach 26 Wochen war insgesamt in der Subpopulation bei 22,0/18,1 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 23 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Nach 52 Wochen war bei 24,4/21,3 % und 26,7 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten und nach 78 Wochen bei 27,4/22,5 % und 30,3 %. Weder nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,94 [0,560; 1,577]; 0,815/0,74 [0,431; 1,271]; 0,274), 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,89 [0,540; 1,457]; 0,636/0,74 [0,445; 1,239]; 0,253), noch nach 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,87 [0,540; 1,402]; 0,567/0,67 [0,406; 1,099]; 0,111) hatte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Hypoglykämien ergeben. Alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren gleichgerichtet konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population, erreichten aber keine statistische Signifikanz

Zusammenfassung Hypoglykämien (Gesamt):

Bei der Berücksichtigung des Schwellenwertes von ≤ 70mg/dL trat bei statistisch signifikant weniger Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf. Die Ergebnisse für die Therapie mit Dulaglutid waren im Vergleich zu Insulin glargin unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL gleichgerichtet, und zu allen Zeitpunkten war bei weniger Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Dies wurde durch gleichgerichtete konsistente Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter dem Terminus bestätigte symptomatische Hypoglykämie wurden Ereignisse mit Anzeichen/Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) berücksichtigt.

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

Bis Woche 26 trat bei 32,7/30,0 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 38,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Bis Woche 52 war dieses bei 37,5/37,7 % und 46,9 % der Patienten der Fall, nach 78 Wochen bei (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) 39,0/40,3 % in der Dulaglutid-Gruppe und 51,1 % der Patienten in der Insulin glargin Gruppe. Nach 26 Wochen war der Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid (1,5 mg) und Insulin glargin statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,544; 1,106]; 0,058/0,68 [0,478; 0,980]; 0,038). Nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dula¬glutide vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,68 [0,480; 0,958]; 0,027/0,68 [0,485; 0,966]; 0,031) und 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dula¬glutide vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,61 [0,433; 0,860]; 0,005/0,64 [0,458; 0,908]; 0,012) war der Vorteil für beide Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

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

Bis Woche 26 war bei 35,4/28,1 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 36,4% der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Nach 52 Wochen war dieses bei 36,6/33,1 % und 41,2 % der Patienten der Fall, nach 78 Wochen waren es (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) 37,2/35,0 % in der Dulaglutid-Gruppe 44,9% der Patienten und in der Insulin glargin Gruppe. Nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,96 [0,610; 1,503]; 0,850/0,68 [0,429; 1,094]; 0,112), nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dulaglutid vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,82 [0,528; 1,283]; 0,389/0,71 [0,450; 1,111]; 0,132) und nach 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dula¬glutide vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert : 0,73 [0,469; 1,132]; 0,158/0,66 [0,424; 1,035]; 0,070) ergab sich in dieser Subpopulation ein Vorteil unter der Therapie mit Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu Insulin glargin mit einem geringeren Anteil an Patienten mit mindestens einer dokumentierten symptomatischen Hypoglykämie, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Insgesamt bestätigen die gleichgerichteten, konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse den statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid in der gesamten ITT-Studienpopulation.

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

Bis Woche 26 war bei 11,4/12,8 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 14,1 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Bis Woche 52 war bei 14,7/15,8 % und 19,8 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten und bis Woche 78 bei 16,2/16,5 % bzw. 21,8 %. Sowohl nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,469; 1,303]; 0,345/0,89 [0,544; 1,470]; 0,659), nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,461; 1,022]; 0,063/0,86 [0,584; 1,262]; 0,438) und auch nach 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,449; 1,074]; 0,100/0,71 [0,460; 1,096]; 0,121) war ein Behandlungsunterschied bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien nachzuweisen zu Gunsten von Dulaglutid, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

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

Bis Woche 26 war bei 14,6/11,3 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 14,6 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Nach 52 Wochen war bei 16,6/12,5 % und 17,0 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten und nach 78 Wochen bei 17,7/13,8 % bzw. 17,6 %. Wie in der ITT-Studienpopulation beobachtet, war auch in der durch die Sensitivitätsanalyse betrachteten Subpopulation weder nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,01 [0,546; 1,858]; 0,982/0,74 [0,387; 1,432]; 0,376) noch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,96 [0,540; 1,721]; 0,902/0,70 [0,376; 1,300]; 0,256) oder 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,01 [0,571; 1,776]; 0,980/0,75 [0,409; 1,366];0,343) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien darzustellen.

Zusammenfassung bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter der Berücksichtigung des Schwellenwertes ≤ 70 mg/dL gab es bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation statistisch signifikant weniger Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie unter Dulaglutid (beide Dosierungen). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für diesen Schwellenwert waren gleichgerichtet im Sinne eines Vorteils unter Dulaglutid und bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population ohne dass sie statistische Signifikanz erreichten.

Unter Dulaglutid trat im Vergleich zu Insulin glargin unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL numerisch bei weniger Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Dies wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

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) berücksichtigt.

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

Bis Woche 26 war bei 36,0/38,1 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 40,5% der Insulin glargin Gruppe mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten, nach 52 Wochen waren es 40,8/41,4 % und 51,9 % der Patienten und nach 78 Wochen 43,4/44,3 % bzw. 54,2 %. Nach 26 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Vorteil unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,83 [0,584; 1,176]; 0,044/0,91 [0,640; 1,282]; 0,576). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil für beide Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,454; 0,900]; 0,010/0,65 [0,465; 0,921]; 0,015; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,460; 0,911]; 0,012/0,67 [0,478; 0,946]; 0,022).

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

Bis Woche 26 war bei 37,2/38,1 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 42,4% der Insulin glargin Gruppe mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten, nach 52 Wochen waren es 40,9/40,6 % und 50,3 % der Patienten und nach 78 Wochen 43,9/44,4 % bzw. 52,1 %. Nach 26, 52 und 78 Wochen bestand ein numerischer Vorteil hinsichtlich dieser asymptomatischen Hypoglykämien in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen gegenüber Insulin glargin (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,516; 1,251];0,333/0,84 [0,536; 1,304]; 0,430; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,441; 1,055]; 0,085/0,68 [0,436; 1,048]; 0,080; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,466; 1,110];0,136/0,73 [0,474; 1,134]; 0,162). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren konsistent gleichgerichtet und bestätigten damit die der gesamten Studienpopulation.

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

Bis Woche 26 war bei 3,7/9,2 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 5,7 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten, nach 52 Wochen waren es 5,1/11,4 % und 9,5 % der Patienten und nach 78 Wochen 6,3/12,5 % bzw. 13,4 %. Nach 26 und 52 Wochen war der Anteil der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie bezogen auf diesen niedrigen *cut-off* Wert in der Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe gegenüber Insulin glargin nicht signifikant geringer, während sich in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe ein nicht signifikant größerer Anteil von Patienten im Vergleich zu Insulin glargin fand (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,248; 1,529]; 0,308/1,66 [0,855; 3,224]; 0,131; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,261; 1,013]; 0,051/1,21 [0,696; 2,118]; 0,493). Nach 78 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die 0,75 mg-Dulaglutid-Gruppe und ein numerischer Vorteil für die 1,5 mg Dulaglutid-Gruppe (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,236; 0,793]; 0,006/0,92 [0,556; 1,530]; 0,755).

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

Bis Woche 26 war bei 4,9/10,0 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 7,3 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten, nach 52 Wochen waren es 6,7/13,1 % und 9,7 % der Patienten und nach 78 Wochen 8,5/13,1 % bzw. 12,7 %. Nach 26, 52 und 78 Wochen war der Anteil der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie bezogen auf diesen niedrigen *cut-off* Wert unter der Dulaglutid 0,75mg Behandlungsgruppe gegenüber Insulin glargin nicht signifikant geringer, während sich in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe ein nicht signifikant größerer Anteil von Patienten im Vergleich zu Insulin glargin fand (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,225; 1,798]; 0,490/1,42 [0,648; 3,098]; 0,381; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,301; 1,490]; 0,323/1,41 [0,706; 2,806]; 0,331; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,313;1,307];0,218/1,04 [0,542; 1,981]; 0,915). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren zu der der ITT-Population gleichgerichtet.

Zusammenfassung asymptomatische Hypoglykämien:

Unter der Behandlung mit Dulaglutid war die Anzahl der Patienten mit asymptomatischen Hypoglykämien unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL nach 52 und 78 Wochen statistisch signifikant geringer als unter Insulin glargin, was auch durch die gleichgerichteten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigt wurde. Unter Berücksichtigung des niedrigen Schwellenwertes (< 54 mg/dL) fand sich in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe nach 26 und 52 Wochen ein vs. Insulin glargin nicht signifikant größerer Anteil an Patienten mit mindestens einer solchen Hypoglykämie, nach 78 Wochen waren die Ergebnisse aber zu Gunsten beider Dulaglutid-Dosierungen gleichgerichtet und erreichten für Dulaglutid 0,75 mg statistische Signifikanz in der ITT-Population.

Nächtliche Hypoglykämien:

Unter dem Terminus nächtliche Hypoglykämie wurde jegliches Hypoglykämieereignis, das nachts stattfand, erfasst und der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie dargestellt.

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

Bis Woche 26 war bei 18,8/19,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Gruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 24,0 % der Insulin glargin Gruppe, bis Woche 52 bei 21,0/23,4 % und 37,4 % der Patienten und bis Woche 78 bei 23,2/25,6 % bzw. 39,7 % mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Nach 26 Wochen war unter Dulaglutid numerisch bei weniger Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,73 [0,481; 1,105]; 0,135/0,78 [0,516; 1,175]; 0,233). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,302; 0,652]; < 0,001/0,51 [0,352; 0,746]; < 0,001; 78 Wochen: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,46 [0,315; 0,666]; < 0,001/0,52 [0,363; 0,757]; < 0,001).

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

Bis Woche 26 war bei 16,5/14,4 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 20,6 % der Insulin glargin Gruppe, bis Woche 52 bei 18,3/18,0 % und 29,7 % der Patienten und bis Woche 78 bei 19,5/21,9 % bzw. 31,5 % mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Nach 26 Wochen war unter Dulaglutid bei numerisch weniger Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,434; 1,328]; 0,334/0,65 [0,362; 1,156]; 0,140). Nach 52 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,316; 0,890]; 0,015/0,52 [0,311; 0,884]; 0,015). Nach 78 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil für die 0,75 mg Dulaglutid-Gruppe: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,317; 0,875]; 0,013/0,61 [0,370; 1,002]; 0,050).

Insgesamt vergrößerte sich der Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) in der ITT-Population im Vergleich zu Insulin glargin vom Zeitpunkt 26 bis 52 Wochen und blieb bis zum Zeitpunkt 78 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg konstant, indem sich der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie - bezogen auf den niedrigen *cut-off* Wert und die entsprechend OR - verringerten bzw. gleich blieben. Nach 52 Wochen war der Vorteil für beide Dulaglutid-Dosierungen und nach 78 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant. Insgesamt bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der ITT-Population bezogen auf die Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie.

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

Bis Woche 26 war bei nur 2,2/2,5 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 6,1 % der Insulin glargin Gruppe, bis Woche 52 bei 2,9/6,2 % und 11,8 % der Patienten und bis Woche 78 bei 4,0/6,6 % bzw. 13,4 % mindestens eine nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Nach 26 Wochen waren in der Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe statistisch signifikant weniger und in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe numerisch weniger nächtliche Hypoglykämien aufgetreten als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,110; 0,953]; 0,029/0,89 [0,433; 1,847]; 0,762). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,23 [0,088; 0,516]; < 0,001/0,49 [0,267; 0,918]; 0,023; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,123; 0,568]; < 0,001/0,46 [0,252; 0,831]; 0,009).

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

Bis Woche 26 trat bei 1,8/3,8 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 6,7 % der Insulin glargin Gruppe, bis Woche 52 bei 3,1/4,4 % und 10,3 % der Patienten und bis Woche 78 bei 3,7/5,0 % bzw. 10,9 % mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auf. Nach 26 Wochen waren in der 0,75 mg-Dulaglutid-Gruppe statistisch signifikant weniger und in der 1,5 mg-Dulaglutid-Gruppe numerisch weniger nächtliche Hypoglykämien aufgetreten als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,110; 0,953]; 0,029/0,89 [0,433; 1,847]; 0,762). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,23 [0,088; 0,516]; < 0,001/0,49 [0,267; 0,918]; 0,023; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,123; 0,568]; < 0,001/0,46 [0,252; 0,831]; 0,009).

Auch unter Berücksichtigung des niedrigen *cut-off* Wertes vergrößerte sich insgesamt der Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) in der ITT-Population im Vergleich zu Insulin glargin vom Zeitpunkt 26 bis 52 Wochen, indem sich der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie und die entsprechende OR verringerten. Für Dulaglutid 0,75 mg blieb der Vorteil nach 78 Wochen etwa gleich, während er sich für Dulaglutid 1,5 mg noch weiter verringerte und für beide Dosierungen wurde nach 52 und 78 Wochen statistische Signifikanz erreicht. Insgesamt bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der ITT-Population bezogen auf die Anteile der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie.

Zusammenfassung nächtliche Hypoglykämien:

Bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg kam es im Vergleich zu Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL in 52 und 78 Wochen bei statistisch signifikant weniger Patienten zum Auftreten von mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie. Für die 0,75 mg-Dulaglutid-Gruppe zeigte sich unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL dieser Effekt bereits nach 26 Wochen. Der beobachtete Effekt konnte durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt 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 Wert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)

Bis Woche 26 war bei 44,9/44,3 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 55,0 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis Woche 52 waren es 50,4/50,9 % und 63,7 %, bis Woche 78 53,3/53,8 % bzw. 67,2 % der Patienten. Sowohl nach 26 als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Auftretens nicht-nächtlicher Hypoglykämien (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,474; 0,937]; 0,020/0,65 [0,464; 0,917]; 0,014 ; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,408; 0,816]; 0,002/0,59 [0,417; 0,834]; 0,003; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,393;0,793];0,001/0,57 [0,401;0,810];0,002).

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

Bis Woche 26 war bei 45,7/42,5 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 55,2 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis Woche 52 waren es 48,2/46,2 % und 60,6 %, bis Woche 78 51,38/49,4 % bzw. 64,2 % der Patienten. Sowohl nach 26 als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin, für Dulaglutid 0,75 mg bestand dieser Vorteil nach 52 und 78 Wochen (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,444; 1,058]; 0,088/0,60 [0,388; 0,932]; 0,023/52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,390; 0,936]; 0,024/0,56 [0,360; 0,869]; 0,009/78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,385; 0,932]; 0,023/0,54 [0,348; 0,847]; 0,007). Der beobachtete statistisch signifikante Effekt, der sich bei der Betrachtung der gesamten Population zeigte, konnte in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden.

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

Bis Woche 26 war bei 15,1/16,5 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 16,8 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis Woche 52 war dies bei 18,8/21,6 % und 22,9 %, bis Woche 78 21,6/22,7 % bzw. 25,6 % der Patienten der Fall. Sowohl nach 26, als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein numerischer Vorteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,88 [0,553; 1,399]; 0,587/0,98 [0,620; 1,541]; 0,923; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,511; 1,182]; 0,237/0,93 [0,618; 1,395]; 0,720; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,528; 1,179]; 0,246/0,86 [0,575; 1,271]; 0,439).

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

Bis Woche 26 war bei 20,1/15,6 % der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und 18,8 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten. Bis Woche 52 waren es 22,0/18,8 % und 21,2 %, bis Woche 78 25,0/20,0 % bzw. 24,2 % der Patienten. Sowohl nach 26 als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin, während unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg statistisch nicht signifikant mehr Patienten mindestens eine solche Hypoglykämie berichtet hatten (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,09 [0,631; 1,880];0,760/0,80 [0,449; 1,428]; 0,450; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,618; 1,767]; 0,871/0,86 [0,497; 1,478]; 0,579; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,631; 1,720]; 0,873/0,78 [0,462; 1,322]; 0,357).

Zusammenfassung nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Unter Berücksichtigung des Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war bei statistisch signifikant weniger Patienten mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie unter Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin aufgetreten. Bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg kam es im Vergleich zu Insulin glargin unter Berücksichtigung eines Blutglukose Schwellenwertes von < 54 mg/dL nicht zum Auftreten statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie. Diese Effekte wurden durch die gleichgerichteten Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Schwere Hypoglykämien:

Es ist erklärtes Ziel bei der Therapie des Diabetes nach Möglichkeit Hypoglykämien generell, aber insbesondere schwere Hypoglykämien zu vermeiden. Dies gilt auch im Rahmen klinischer Studien. Dies lässt sich an der insgesamt geringen Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie erkennen.

Eine schwere Hypoglykämie war definiert als eine Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder von Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigte. Das Auftreten von neuroglykopenischen Symptomen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma wurden 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 Symptomatik im Sinne einer schweren Hypoglykämie durch niedrige Blutglukosewerte verursacht war.

Bis Woche 26 war bei keinem/einem (0,0/0,4 %) der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und einem (0,4 %) der Patienten der Insulin glargin Gruppe, bis Woche 52 bei keinem/einem (0,0/0,4 %) und zwei (0,8 %), nach 78 Wochen bei keinem/zwei (0,0/0,7 %) bzw. zwei (0,8 %) Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,000; 18,301]; 0,491/0,96 [0,012; 75,607]; 1,000/52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,000; 3,341]; 0,240/0,48 [0,008; 9,244]; 0,617/78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,000; 3,341]; 0,240/0,96 [0,069; 13,327]; 1,000).

Sensitivitätsanalyse

Bis zu allen drei Zeitpunkten war bei keinem der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und einem (0,6 %) der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten (26, 52 und 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/0,34 [0,000; 19,594]).

Zusammenfassung schwere Hypoglykämien:

Insgesamt trat unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bei nur einer kleinen Zahl von Patienten eine schwere Hypoglykämie auf. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg wie auch unter der Behandlung mit Insulin glargin war bei jeweils zwei Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf signifikante Behandlungsunterschiede zu.

Todesfälle

Insgesamt kam es zu drei Todesfällen während der Studie, wovon ein Todesfall unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und zwei unter Insulin glargin Behandlung auftraten. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,008; 9,278]; 0,617/0,19 [0,000; 3,329]; 0,239) zu.

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,008; 9,712]; 1,000/0,20 [0,000; 3,576]; 0,499) zu.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt Woche 26 wurde für 6,3/5,9 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Vergleich zu 4,6 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, dokumentiert. Nach 52 Wochen hatten 8,5/8,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) von mindestens einem SUE im Vergleich zu 10,7 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, berichtet. Bis zum Zeitpunkt 78 Wochen war es bei 10,3/11,7 % der Patienten unter Dulaglutid und 12,2 % der Patienten im Vergleichsarm zu mindestens einem SUE gekommen. Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war weder für den Zeitraum von 26 Wochen noch 52 oder 78 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,39 [0,610; 3,256]; 0,448/1,30 [0,563; 3,068]; 0,564/52 Wochen: 0,77 [0,432; 1,378]; 0,381/0,81 [0,454; 1,430]; 0,459/78 Wochen: 0,82 [0,482; 1,413]; 0,483/0,95 [0,566; 1,609]; 0,861).

Unerwünschte Ereignisse

Bis Woche 26 war bei 53,68/58,61 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) dokumentiert worden, gegenüber 52,29 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden. Nach 52 Wochen berichteten 64,3/69,2 % Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) von mindestens einem UE im Vergleich zu 66,8 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden. Nach 78 Wochen hatten 69,1/73,6 % der Patienten unter Dulaglutid und 73,3 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein UE berichtet. Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen war weder nach 26, noch nach 52 oder 78 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,06 [0,753; 1,485]; 0,748/1,29 [0,918; 1,818]; 0,142/52 Wochen: 0,90 [0,627; 1,282]; 0,551/1,12 [0,778; 1,609]; 0,546/78 Wochen: 0,82 [0,560; 1,88]; 0,288/1,02 [0,693; 1,494]; 0,928).

Studienabbrüche wegen UE/Tod

Insgesamt kam es bis Woche 26 zu 13 Therapieabbrüchen wegen eines UE/Tod, wovon vier (1,5 %)/fünf (1,8 %) der Patienten eine Therapie mit Dulaglutid und vier (1,5 %) der Patienten eine Therapie mit Insulin glargin erhielten. Bis Woche 78 kam es insgesamt bei 3,3/3,3 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und 2,7 % der Patienten unter Insulin glargin zu Therapieabbrüchen wegen eines UE/Tod. Es gab keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,96 [0,177; 5,226]; 1,000/1,20 [0,256; 6,132]; 1,000/78 Wochen: 1,25 [0,406; 4,001]; 0,801/1,24 [0,405; 3,985]; 0,801).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergänzend zu den Daten aller unerwünschten Ereignisse wurden auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (aufgrund des Wirkmechanismus oder der Verabreichungsform von Dulaglutid) dargestellt. Darunter fielen Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt bzw. das Pankreas betrafen.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* berücksichtigt.

Diarrhoe

Bis Woche 52 waren unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 8,5/10,6 % der Patienten Diarrhoeen aufgetreten, während dies unter Insulin glargin auf 3,8 % 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. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,33 [1,038; 5,589]; 0,031/3,00 [1,380; 7,029]; 0,003) zu Ungunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen). Nach 78 Wochen war der nachteilige Effekt für Dulaglutid nur für die 1,5 mg Dosierung statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,67 [0,858; 3,237]; 0,128/1,96 [1,024; 3,741]; 0,039). Insgesamt traten bis Woche 78 bei 9,2/10,6 % der Patienten unter Dulaglutid und 5,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens eine Diarrhoe auf.

Diese Ereignisse waren im Allgemeinen mild bis moderat. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert:52 Wochen: 5,76 [1,632; 30,939]; 0,002/7,57 [2,225; 39,857]; < 0,001/78 Wochen: 2,25 [0,910; 6,085]; 0,070/2,78 [1,164; 7,356]; 0,014). Es war nach 52 Wochen bei 6,3/8,1 % und nach 78 Wochen bei 6,6/8,1 % der Patienten unter Dulaglutid ein Diarrhoe Ereignis des Schweregrades *mild* berichtet worden und unter Insulin glargin bei 1,2 % der Patienten (52 Wochen) bzw. 3,1 % der Patienten; 78 Wochen).

Übelkeit

Bis Woche 52 war unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 6,6/14,3 % der Patienten mindestens ein Ereignis von Übelkeit aufgetreten, während dies unter Insulin glargin auf 1,5 % 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. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,57 [1,474; 18,779]; 0,004/10,75 [3,781; 41,901]; < 0,001). Nach 78 Wochen war der nachteilige Effekt für Dulaglutid weiterhin statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,40 [1,781; 21,870]; < 0,001/11,73 [4,146; 45,559]; < 0,001). Insgesamt war nach 78 Wochen bei 7,7/15,4 % der Patienten unter Dulaglutid und bei 1,5 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis von Übelkeit aufgetreten.

Die Mehrzahl der Ereignisse von Übelkeit wurde als mild oder moderat eingestuft, was sich auch in der statistischen Auswertung des Schweregrades widerspiegelt. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild oder moderat waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *mild*: 3,24 [0,981; 13,784]; 0,046/7,08 [2,410 ; 28,162]; < 0,001/78 Wochen: *mild:* 3,76 [1,176; 15,759]; 0,018/7,67 [2,629; 30,358]; < 0,001) und *moderat* (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *moderat*: 10,79 [1,183; Inf]; 0,062/23,00 [3,154; Inf]; < 0,001/78 Wochen: *moderat:* 12,80 [1,504; Inf]; 0,031/25,10 [3,494; Inf]; < 0,001) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin..

Erbrechen

Bis Woche 52 war unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 3,3 %/6,2 % der Patienten Erbrechen aufgetreten, während dies unter Insulin glargin bei 1,2 % der Patienten zutraf. Insgesamt waren die absoluten Patientenzahlen nur sehr klein, aber der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis nur für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,95 [0,725; 17,123]; 0,142/5,73 [1,625; 30,818]; 0,002). Nach 78 Wochen war der nachteilige Effekt für Dulaglutid 1,5 mg weiterhin statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,30 [0,834; 18,805]; 0,089/6,09 [1,743; 32,598]; 0,001). Insgesamt war nach 78 Wochen bei 3,7 %/6,6 % der Patienten unter Dulaglutid und 1,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis von Erbrechen aufgetreten.

Die Mehrzahl der Ereignisse von Erbrechen wurde als mild oder moderat eingestuft, was sich auch in der statistischen Auswertung des Schweregrades widerspiegelt. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild oder moderat waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *mild*: 2,43 [0,394; 25,739]; 0,451/5,46 [1,171; 51,020]; 0,021/78 Wochen: *mild:* 2,93 [0,517; 29,910]; 0,286/5,98 [1,308; 55,360]; 0,012) und *moderat* (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *moderat*: 6,82 [0,563; Inf]; 0,249/12,76 [1,499; Inf]; 0,031/78 Wochen: *moderat:* 6,82 [0,563; Inf]; 0,249/12,76 [1,499; Inf]; 0,031).

Appetitlosigkeit

Bis Woche 52 wurde unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 4,4 %/3,3 % der Patienten mindestens ein Ereignis von Appetitlosigkeit berichtet, während dies unter Insulin glargin bei 0,4 % der Patienten zutraf. Insgesamt war ein solches Ereignis nur von einer geringen Zahl an Patienten berichtet worden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 12,05 [1,753; 516,873]; 0,003/8,90 [1,214; 391,457]; 0,021). Bis Woche 78 war der nachteilige Effekt für Dulaglutid weiterhin statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 12,05 [1,753; 516,873]; 0,003/9,92 [1,390; 432,289]; 0,011). Insgesamt waren nach 78 Wochen bei 4,4% /3,7 % der Patienten unter Dulaglutid und 0,4 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis von Appetitlosigkeit aufgetreten.

Die Mehrzahl der Ereignisse von Appetitlosigkeit wurde als mild oder moderat eingestuft, was sich auch in der statistischen Auswertung des Schweregrades widerspiegelt. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild oder moderat waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 9,96 [1,395; 433,939]; 0,011/6,87 [0,870; 310,713]; 0,069/78 Wochen: 9,96 [1,395; 433,939]; 0,011/6,87 [0,870; 310,713]; 0,069). Es waren nach 52 Wochen bei 3,7/2,6 % und nach 78 Wochen bei 10 (3,7%)/sieben (2,6 %) Patienten unter Dulaglutid (0,75mg/ 1,5mg) mindestens ein *mildes* Ereignis „Appetitlosigkeit“ berichtet worden, im Vergleich zu drei Patienten (0,4%) unter Insulin glargin.

<u>Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse</u>

Die Diagnose einer Pankreatitis (akut) wurde wie folgt gesichert:

- abdominaler Schmerz (potenziell assoziiert mit einer akuten Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen)
- Pankreas assoziierte Analysewerte ≥ 3 x 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 (72, 73) 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 78 Wochen waren unter Dulaglutid-Behandlung bei einem (0,4 %)/zwei (0,7 %) Patienten und unter Insulin glargin bei keinem Patienten die Diagnose einer akuten Pankreatitis nach CEC bestätigt worden.

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 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den 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*…“(30).

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann. In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene dieser einzelnen Studie.

A priori waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte HbA_{1c} und Veränderung des Körpergewichtes für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- Ländereffekte (europäisch, nicht-europäisch)
- Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)
- BMI (< medianer BMI, ≥ medianer BMI)
- OAM zum Screening-Zeitpunkt (Mono OAM, ≥ 2 OAMs)
- *Baseline* HbA_{1c} (≤ 8,5 % und > 8,5 %; nur für die Auswertung des Endpunktes HbA_{1c})

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

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 78 angegeben:

Tabelle 4–66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert“

Studie **H9X-MC-GBDB, AWARD-2**				
Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktion p-Wert**		
		Woche 26	**Woche 52**	**Woche 78**
Alter	(< 65/≥ 65 Jahre)	p = 0,213	p = 0,552	p = 0,883
Geschlecht	(weiblich/männlich)	p = 0,456	p = 0,311	p = 0,332
Abstammung	(kaukasisch, nicht kaukasisch)	p = 0,217	p = 0,224	p = 0,601
Länder	(europäisch, nicht europäisch)	p = 0,105°	p = 0,579	p = 0,663
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,772	p = 0,057°	p = 0,033°
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,037°	p = 0,110°	p = 0,155°
•OAM zum Screening-Zeitpunkt	(Mono OAM, ≥ 2 OAM)	p = 0,030°	p = 0,257	p = 0,627
Analysiert durch ANCOVA anhand der LOCF-Analyse °: p < 0,2 ANCOVA: *analysis of covariance*, LOCF*: last observation carried forward;*				

Interaktions p-Werte < 0,2 wurden hinsichtlich folgender Faktoren beobachtet und die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Länder
- Erkrankungsdauer
- Ausgangswert des BMI
- OAM zum Screening-Zeitpunkt

Die Subgruppen Ländereffekte, Erkrankungsdauer, Ausgangswert des BMI und OAM zum Screeningzeitpunkt werden im Folgenden detailliert für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert“ aufgeführt. Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Zeitpunkte, zu welchen der p-Wert für den Interaktionsterm < 0,2 ist.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen europäische, nicht europäische Länder

	N	**HbA_{1c}-Wert MW % (SD)**	**Veränderung MW % (SE)***	**N**	**HbA_{1c}-Wert MW % (SD)**	**Veränderung MW % (SE)**	**MWD % [95 %-KI]; p-Wert**
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
		europäisch			**europäisch**		
Ausgangswert	104/100	8,13 (0,94)/8,07 (0,97)	-	97	8,11 (0,89)	-	-
26 Wochen	103/95	7,22 (0,99)/6,95 (0,92)	-0,91 (0,08)/-1,14 (0,08)	95	7,31 (0,82)	-0,81 (0,08)	-0,10 [-0,29; 0,09]; 0,373/ -0,33 [-0,52; -0,13]; 0,005
		nicht europäisch			**nicht europäisch**		
Ausgangswert	168/173	8,13 (1,01)/8,25 (1,07)	-	165	8,09 (0,99)	-	-
26 Wochen	163/168	7,25 (0,97)/7,03 (0,95)	-0,87 (0,06)/-1,16 (0,06)	163	7,58 (1,00)	-0,54 (0,06)	-0,33 [-0,48; -0,18]; < 0,001/ -0,62 [-0,77; -0,48]; < 0,001

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.34.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.6.1.1.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen < mediane Dauer und ≥ mediane Dauer der Erkrankung

	N	**HbA_{1c}-Wert MW % (SD)**	**Veränderung MW % (SE)***	**N**	**HbA_{1c}-Wert MW % (SD)**	**Veränderung MW % (SE)**	**MWD % [95 %-KI]; p-Wert**
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
		< mediane Dauer			**< mediane Dauer**		
Ausgangswert	120/123	8,01 (0,90)/8,11 (1,10)	-	129	7,98 (0,89)	-	-
52 Wochen	117/119	7,29 (1,03)/7,25 (1,18)	-0,87 (0,09)/-0,97 (0,09)	128	7,51 (1,02)	-0,65 (0,09)	-0,21 [-0,41; -0,02]; 0,0657/ -0,32 [-0,51; -0,13]; 0,006
78 Wochen	117/119	7,45 (1,12)/7,49 (1,47)	-0,72 (0,11)/-0,73 (0,10)	128	7,61 (1,17)	-0,55 (0,10)	-0,17 [-0,39; 0,06]; 0,2237/ -0,18 [-0,40; 0,04]; 0,182
		≥ mediane Dauer			**≥ mediane Dauer**		
Ausgangswert	152/150	8,23 (1,03)/8,24 (0,98)	-	133	8,22 (1,00)	-	-
52 Wochen	150/144	7,52 (1,11)/7,06 (0,92)	-0,69 (0,08)/-1,17 (0,08)	131	7,60 (1,07)	-0,62 (0,08)	-0,07 [-0,25; 0,11]; 0,5277/ -0,55 [-0,74; -0,37]; < 0,001
78 Wochen	150/144	7,66 (1,24)/7,18 (1,04)	-0,54 (0,09)/-1,04 (0,09)	131	7,59 (1,09)	-0,62 (0,10)	0,08 [-0,12; 0,29]; 0,508/ -0,42 [-0,63; -0,21]; 0,001

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.35.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.6.1.2.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert BMI < medianer BMI und ≥ medianer BMI

	N	HbA_{1c}-Wert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	N	HbA_{1c}-Wert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
		< medianer BMI			**< medianer BMI**		
Ausgangswert	133/142	8,11 (0,94)/8,07 (0,94)	-	127	8,11 (0,94)	-	-
26 Wochen	129/136	7,19 (0,94)/6,97 (0,90)	-0,92 (0,08)/-1,15 (0,08)	125	7,64 (0,97)	-0,50 (0,08)	-0,42 [-0,59; -0,25]; < 0,001/ -0,64 [-0,81; -0,48]; < 0,001
52 Wochen	129/136	7,40 (1,12)/7,13 (1,06)	-0,81 (0,09)/-1,08 (0,09)	126	7,72 (1,13)	-0,51 (0,09)	-0,30 [-0,49; -0,11]; 0,009/ -0,57 [-0,75; -0,38]; < 0,001
78 Wochen	129/136	7,51 (1,20)/7,38 (1,34)	-0,71 (0,10)/-0,85 (0,10)	126	7,73 (1,09)	-0,51 (0,10)	-0,20 [-0,42; 0,02]; 0,141/ -0,33 [-0,55; -0,12]; 0,012
		≥ medianer BMI			**≥ medianer BMI**		
Ausgangswert	139/131	8,15 (1,02)/8,31 (1,11)	-	135	8,09 (0,98)	-	
26 Wochen	137/127	7,28 (1,01)/7,03 (0,99)	-0,85 (0,07)/-1,16 (0,07)	133	7,33 (0,90)	-0,78 (0,07)	-0,07 [-0,23; 0,09]; 0,458/ -0,38 [-0,55; -0,22]; < 0,001
52 Wochen	138/127	7,44 (1,04)/7,16 (1,04)	-0,72 (0,08)/-1,08 (0,08)	133	7,40 (0,93)	-0,74 (0,08)	0,03 [-0,15; 0,21]; 0,803/ -0,33 [-0,52; -0,15]; 0,003
78 Wochen	138/127	7,62 (1,18)/7,26 (1,16)	-0,53 (0,10)/-0,96 (0,10)	133	7,48 (1,15)	-0,66 (0,10)	0,13 [-0,08; 0,34]; 0,320/ -0,30 [-0,52; -0,08]; 0,023

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.36.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.6.1.3.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zur Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Mono OAM, ≥ 2 OAM zum Screening Zeitpunkt

	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	N	Endwert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
		Mono OAM			**Mono OAM**		
Ausgangswert	42/45	7,89 (0,91)/7,87 (0,90)	-	41	7,98 (1,06)	-	-
26 Wochen	42/45	6,89 (0,79)/6,96 (1,22)	-1,19 (0,13)/-1,06 (0,12)	41	7,26 (0,95)	-0,86 (0,13)	-0,33 [-0,62; -0,04]; 0,059/ -0,20 [-0,49; 0,08]; 0,241
		≥ 2 OAM			**≥ 2 OAM**		
Ausgangswert	230/228	8,18 (0,99)/8,25 (1,05)	-	221	8,12 (0,93)	-	-
26 Wochen	224/218	7,30 (0,99)/7,01 (0,87)	-0,83 (0,06)/-1,18 (0,06)	217	7,52 (0,94)	-0,61 (0,06)	-0,22 [-0,35; -0,10]; 0,003/ -0,57 [-0,70; -0,44]; < 0,001

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.37.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.6.1.4.

Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert ergaben sich bezüglich Alter (26 Wochen: p = 0,213/52 Wochen: p = 0,552/78 Wochen: p = 0,883), Geschlecht (26 Wochen: p = 0,456/52 Wochen: p = 0,311/78 Wochen: p = 0,332), und der Abstammung der Studienteilnehmer (26 Wochen: p = 0,215/52 Wochen: p = 0,224/78Wochen: p = 0,601) p-Werte > 0,2. In Bezug auf das Herkunftsland lag der Interaktions p-Wert nur zum Zeitpunkt 26 Wochen, nicht aber zum Zeitpunkt 52 Wochen und 78 Wochen unter 0,2(26 Wochen: p = 0,105/52 Wochen: p = 0,579/78 Wochen: p = 0,663). Zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen ergab sich hinsichtlich der Mittelwertdifferenz des HbA_{1c}, der medianen Erkrankungsdauer ein p-Wert von < 0,2 (52 Wochen: p = 0,057/78 Wochen = 0,033). Zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen zeigte sich für den Ausgangs BMI Wert ein p-Wert < 0,2 (26 Wochen: p = 0,037/52 Wochen: p = 0,110/78 Wochen: p = 0,155). Dies galt zum Zeitpunkt 26 Wochen auch für die OAM zum *Screening*-Zeitpunkt (26 Wochen: p = 0,030/52 Wochen: p = 0,257/78 Wochen: p = 0,627).

Länder

Hinsichtlich der Länderherkunft (europäisch, nicht europäisch) ergab sich sich zum Zeitpunkt 26 Wochen ein Interaktions p-Wert < 0,2. Die Mittelwertdifferenzen bezogen auf die HbA_{1c}- Reduktion vom Ausgangswert für die Behandlung mit Dulaglutid gegenüber einer Behandlung mit Insulin glargin ergaben sich wie folgt: für die europäischen Studienteilnehmer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,10 [-0,29; 0,09]; 0,373/-0,33 [-0,52; -0,13]; 0,005), und für die nicht-europäischen Studienteilnehmer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,33 [-0,48; -0,18]; < 0,001/-0,62 [-0,77; -0,48]; < 0,001). Ausgehend von ähnlichen mittleren HbA_{1c}-Werten vor Behandlungsbeginn wurde der HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen bei den europäischen Patienten durchschnittlich um 0,91/1,14 % unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. um 0,81 % unter Insulin glargin reduziert. Nicht-europäische Studienteilnehmer zeigten zum Zeitpunkt 26 Wochen durchschnittlich eine HbA_{1c}- Reduktion von 0,87/1,16 % und 0,54 %.

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 gegenüber der Therapie mit Insulin glargin in den entsprechenden Subgruppen: Erkrankungsdauer < Median MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -0,21 [-0,41; -0,02]; 0,0657/-0,32 [-0,51; -0,13]; 0,006/78 Wochen: -0,17 [-0,39; 0,06]; 0,2237/-0,18 [-0,40; 0,04]; 0,182); Erkrankungsdauer ≥ Median MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -0,07 [-0,25; 0,11]; 0,5277/-0,55 [-0,74; -0,37]; < 0,001/78 Wochen: 0,08 [-0,12; 0,29]; 0,508/-0,42 [-0,63; -0,21]; 0,001). Die Ergebnisse sind in den Subgruppen gleichgerichtet.

BMI

Es ergaben sich folgende MWD für die Behandlungsgruppen unter Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) im Vergleich mit Insulin glargin bezogen auf den Ausgangs BMI in Abhängigkeit von den verschiedenen Zeitpunkten: (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin): unterhalb des BMI Medians (< Median BMI) MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,42 [-0,59; -0,25]; < 0,001/-0,64 [-0,81; -0,48]; < 0,001/52 Wochen: -0,30 [-0,49; -0,11]; 0,009/-0,57 [-0,75; -0,38]; < 0,001/78 Wochen: -0,20 [-0,42; 0,02]; 0,141/-0,33 [-0,55; -0,12]; 0,012; Ausgangs-BMI ≥ Median BMI: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,07 [-0,23; 0,09]; 0,458/-0,38 [-0,55; -0,22]; < 0,001/52 Wochen: 0,03 [-0,15; 0,21]; 0,803/-0,33 [-0,52; -0,15]; 0,003/78 Wochen: 0,13 [-0,08; 0,34]; 0,320/-0,30 [-0,52; -0,08]; 0,023. Der Effekt war in beiden Subgruppen gleichgerichtet.

OAM zum Screeningzeitpunkt

Zum Zeitpunkt 26 Wochen zeigte sich für Patienten, die zum *Screening*-Zeitpunkt eine OAM Monotherapie erhalten hatten, im Vergleich zwischen Dulaglutid gegenüber Insulin glargin eine Mittelwertdifferenz hinsichtlich der HbA1c Veränderung vom Ausgangswert (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) von: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,33 [-0,62; -0,04]; 0,059/-0,20 [-0,49; 0,08]; 0,241 und für die Studienteilnehmer mit zwei oder mehr OAM zum *Screening* Zeitpunkt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin) von: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,22 [-0,35; -0,10]; 0,003/-0,57 [-0,70; -0,44]; < 0,001. Der Effekt war in beiden Subgruppen gleichgerichtet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens beruht nur auf einer Studie. Aus diesem Grund wurden keine Metaanalysen durchgeführt

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *a priori* spezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und 78 angegeben:

Tabelle 4–71: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“

Studie **H9X-MC-GBDB, AWARD-2**				
Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktion p-Wert**		
		Woche 26	**Woche 52**	**Woche 78**
Alter	(< 65/≥ 65 Jahre)	p = 0,816	p = 0,733	p = 0,756
Geschlecht	(weiblich/männlich)	p = 0,778	p = 0,620	p = 0,823
Abstammung	(kaukasisch, nicht kaukasisch)	p = 0,253	p = 0,231	p = 0,448
Länder	(europäisch, nicht europäisch)	p = 0,419	p = 0,184°	p = 0,087°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,356	p = 0,543	p = 0,066°
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,628	p = 0,914	p = 0,975
•OAM zum Scree-ning-Zeitpunkt	(Mono OAM, ≥ 2 OAM)	p = 0,799	p =0,487	p = 0,488
Analysiert durch ANCOVA anhand der LOCF-Analyse ° p < 0,2 ANCOVA: *analysis of covariance,* LOCF*: last observation carried forward;*				

Signifikante Interaktionen wurden hinsichtlich folgender Faktoren beobachtet:

- Länder
- Erkrankungsdauer

Die Subgruppen Länder und Erkrankungsdauer werden im Folgenden detailliert für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ aufgeführt. Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Zeitpunkte, zu welchen der Interaktions p-Wert < 0,2 ist.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Veränderung des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen europäische, nicht europäische Länder

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
		europäisch			**europäisch**		
Ausgangswert	104/100	89,98 (16,17)/91,67 (17,40)	-	97	94,54 (18,42)	-	-
52 Wochen	103/100	88,53 (16,32)/89,77 (18,11)	-1,78 (0,35)/-1,92 (0,35)	95	96,65 (19,23)	1,73 (0,37)	-3,51 [-4,34; -2,68]; < 0,001/ -3,66 [-4,49; -2,83]; < 0,001
78 Wochen	103/100	88,17 (16,23)/89,96 (18,44)	-2,13 (0,38)/-1,72 (0,39)	95	96,38 (19,34)	1,49 (0,40)	-3,62 [-4,52; -2,72]; < 0,001/ -3,21 [-4,12; -2,30]; < 0,001
		nicht europäisch			**nicht europäisch**		
Ausgangswert	168/173	83,83 (18,93)/81,35 (17,13)	-	165	83,62 (19,22)	-	-
52 Wochen	167/172	83,27 (18,99)/79,96 (17,05)	-0,75 (0,27)/-1,55 (0,27)	164	85,11 (19,95)	1,60 (0,28)	-2,35 [-2,98; -1,71]; < 0,001/ -3,15 [-3,79; -2,52]; < 0,001
78 Wochen	167/172	83,29 (19,01)/79,85 (16,97)	-0,73 (0,30)/-1,68 (0,30)	164	85,14 (19,89)	1,62 (0,30)	-2,35 [-3,05; -1,65]; < 0,001/ -3,30 [-3,99; -2,61]; < 0,001

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.41.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.6.2.1.

Tabelle 4-73:Ergebnisse für „Veränderung des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen < mediane Dauer und ≥ mediane Dauer der Erkrankung

	N	**Gewicht MW kg (SD)**	**Veränderung MW kg (SE)***	**N**	**Gewicht MW kg (SD)**	**Veränderung MW kg (SE)***	**MWD kg [95 %-KI]; p-Wert**
Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**			**Insulin glargin°, N = 262**			
		< mediane Dauer			**< mediane Dauer**		
Ausgangswert	120/123	86,71 (19,34)/87,15 (18,92)	-	129	87,17 (20,11)	-	-
78 Wochen	118/123	86,42 (19,51)/85,06 (19,08)	-1,24 (0,38)/-2,45 (0,37)	128	88,34 (20,84)	0,93 (0,36)	-2,17 [-2,96; -1,37]; < 0,001/ -3,38 [-4,17; -2,58]; < 0,001
		≥ mediane Dauer			**≥ mediane Dauer**		
Ausgangswert	152/150	85,76 (17,20)/83,47 (16,91)	-	133	88,15 (19,19)	-	-
78 Wochen	152/149	84,16 (16,97)/82,32 (17,33)	-1,76 (0,32)/-1,55 (0,33)	131	90,16 (19,98)	1,62 (0,35)	-3,38 [-4,13; -2,64]; < 0,001/ -3,17 [-3,92; -2,42]; < 0,001

LOCF-Analysen

° + Metformin + Glimepirid

KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.42.; *post-hoc* Analysen (35) Tabelle DE.2.6.2.2.

Veränderung des Körpergewichtes – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung des Körpergewichtes ergaben sich für Alter (26 Wochen: p = 0,816/52 Wochen: p = 0,733/78 Wochen: p = 0,756), Geschlecht (26 Wochen: p = 0,778/52 Wochen: p = 0,620/78 Wochen: p = 0,823) und die Abstammung (26 Wochen: p = 0,253/52 Wochen: p = 0,231/78 Wochen: p = 0,448) Interaktions p-Werte von > 0,2. Dies galt ebenso für die Subgruppen nach BMI-Ausgangswert (26 Wochen: p = 0,628/52 Wochen: p = 0,914/78 Wochen: p = 0,975), oder durch die OAM zum *Screening* Zeitpunkt (26 Wochen: p = 0,799/52 Wochen: p = 0,487/78 Wochen: p = 0,488). Hinsichtlich der Länderherkunft (europäisch, nicht europäisch) ergab sich zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen ein Interaktions p-Wert < 0,2 (26 Wochen: p = 0,419/52 Wochen: p = 0,184/78 Wochen: p = 0,087), und Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Erkrankungsdauer (26 Wochen: p = 0,799/52 Wochen: p = 0,487/78 Wochen: p = 0,488).

Ländereffekte

Hinsichtlich der Länderherkunft (europäisch, nicht europäisch) ergaben sich Mittelwertdifferenzen bezogen auf die HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert für die Behandlung mit Dulaglutid gegenüber einer Behandlung mit Insulin glargin wie folgt: europäische Studienteilnehmer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin): MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -3,51 [-4,34; -2,68]; < 0,001/-3,66 [-4,49; -2,83]; < 0,001/78 Wochen: -3,62 [-4,52; -2,72]; < 0,001/-3,21 [-4,12; -2,30]; < 0,001 und nicht-europäische Studienteilnehmer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin): MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: -2,35 [-2,98; -1,71]; < 0,001/-3,15 [-3,79; -2,52]; < 0,001/78 Wochen: -2,35 [-3,05; -1,65]; < 0,001/-3,30 [-3,99; -2,61]; < 0,001.

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 Gewichtsänderung zum Ausgangswert ergaben sich die folgenden MWD für die Therapie mit Dulaglutid gegenüber der Therapie mit Insulin glargin in den entsprechenden Subgruppen: Erkrankungsdauer < Median zum Zeitpunkt 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin): MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 78 Wochen: -2,17 [-2,96; -1,37]; < 0,001/-3,38 [-4,17; -2,58]; < 0,001 und. Erkrankungsdauer ≥ Median (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin): MWD % [95 % KI]; p-Wert: 78 Wochen: -3,38 [-4,13; -2,64]; < 0,001/-3,17 [-3,92; -2,42]; < 0,001). Der Effekt war in beiden Subgruppen gleichgerichtet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens beruht auf einer Studie. Aus diesem Grund wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

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 eingeschlossene RCT AWARD-2 (H9X-MC-GBDB) war eine Zulassungsstudie für Dulaglutid in der Kombination mit Metformin plus Glimepirid und stellt den Zusatznutzen dieser Therapie gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und zwei oralen Antidiabetika in Bezug auf die folgenden Endpunkte heraus:

<u>Morbidität</u>

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

<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>

- EQ-5D/VAS
- APPADL/IW-SP
- LBSS

<u>Sicherheit/Nebenwirkungen</u>

- 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

Zusätzlich wurde eine **Sensitivitätsanalyse** durchgeführt, die nur diejenigen Patienten der ITT-Population einschloss, welche eine Glimepiriddosis gemäß der deutschen FI erhalten hatten (≤ 6 mg/Tag (27)). Diese Sensitivitätsanalyse umfasste folgende patientenrelevanten Endpunkte:

<u>Morbidität</u>

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
  - Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert
  - Anteil der Patienten mit HbA_{1c}–Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)

<u>Sicherheit/Nebenwirkungen</u>

- Hypoglykämien (dargestellt als Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie)
- Todesfälle

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 Ergeb-nisse innerhalb der Patientenpopulation zu erhalten, wurde außerdem ermittelt, wie viele Pati-enten (in Prozent der Behandlungsgruppe) einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichen konnten.

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert

Die Veränderung des HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt 52 Wochen als primärer Endpunkt der Studie AWARD-2 erhoben.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin hinsichtlich der HbA_{1c}-Wert Senkung. (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,24 [-0,38;-0,10]; < 0,001/-0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001). Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikant stärkere HbA_{1c}-Wert Reduktion unter einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,13 [-0,29, 0,02]; 0,050/-0,45 [-0,60, -0,29]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich die statistisch signifikant stärkere HbA_{1c}-Wert-Reduktion unter einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,03 [-0,21, 0,15]; 0,378/-0,31 [-0,50, -0,13]; < 0,001).

Sowohl die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg als auch mit Dulaglutid 1,5 mg war gegenüber einer Behandlung mit Insulin glargin zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen statistisch signifikant besser, zum Zeitpunkt 78 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg Insulin glargin nicht unterlegen und Dulaglutid 1,5 mg weiterhin statistisch signifikant überlegen. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte weitgehend konsistente Ergebnisse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,24 [-0,38, -0,10]; < 0,001/-0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001/52 Wochen: -0,24 [-0,38, -0,10]; < 0,001/-0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001/78 Wochen: -0,24 [-0,38, -0,10]; < 0,001/-0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001).

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalyse, welche die Patienten aus der Analyse ausschloss, die eine höhere Glimepiriddosis erhielten (27), als auf der Basis der deutschen Zulassung maximal vorgesehen ist, sind konsistent gleichgerichtet und bestätigten somit die Ergebnisse der Analysen auf der Basis der ITT-Population.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg zu den drei Erhebungszeitpunkten, sowie ein signifikanter Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt Woche 26 (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,19 [-0,36; -0,02]; 0,031/-0,52 [-0,70; -0,35]; < 0,001,/52 Wochen: -0,12 [-0,30; 0,06]; 0,202/-0,45 [-0,63; -0,26]; < 0,001/78 Wochen: 0,05 [-0,17; 0,26] 0,669/-0,23 [-0,45; -0,01]; 0,038).

Die weitere Durchführung von Analyse diente der Erfassung des Anteils der Patienten die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten. Dieser Wert entspricht einer adäquaten Blutglukosekontrolle und gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (7).

Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %

Ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg /Dulaglutid 1,5 mg erreichte zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 % verglichen mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [1,231; 2,503]; 0,002/2,88 [2,015; 4,120]; < 0,001). Auch bei längerer Behandlung erreichten unter Dulaglutid statistisch signifikant mehr Patienten den angestrebten HbA_{1c}-Wert Bereich als unter Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,32 [0,918; 1,894]; 0,134/2,55 [1,780; 3,643]; < 0,001/78 Wochen: 1,18 [0,817; 1,699]; 0,380/2,19 [1,533; 3,139]; < 0,001).

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % (Sensitivitätsanalyse)

Die für den Endpunkt *HbA_{1c}-Wert < 7 %* durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg erreichte zum Zeitpunkt 26 Wochen einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,80 [1,140; 2,827]; 0,011/3,23 [2,033; 5,117]; < 0,001). Zum Zeitpunkt von 52 bzw. 78 Wochen zeigte sich bei statistisch signifikant mehr Patienten ein HbA1c Wert < 7% verglichen mit der Insulin glargin Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,38 [0,877; 2,174]; 0,163/2,36 [1,498; 3,718]; < 0,001/78 Wochen: 1,19 [0,742; 1,893]; 0,477/2,58 [1,629; 4,092]; < 0,001).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 %

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 % erreichten, war zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid statistisch signifikant höher als in der Insulin glargin Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg /Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,10 [1,365; 3,232]; < 0,001/3,18 [2,092; 4,847]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich dieser Vorteil für Dulaglutid ebenfalls (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,86 [1,174; 2,932]; 0,008/2,37 [1,512; 3,706]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg weiterhin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 78 Wochen: 1,42 [0,921; 2,205]; 0,111/1,97 [1,288; 3,004]; 0,002).

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27).

Anteil der Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 % (Sensitivitätsanalyse)

Die für den Endpunkt *HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 %* durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 % erreichten, war zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid statistisch signifikant höher als in der Insulin glargin Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,00 [1,161; 3,451]; 0,012/3,16 [1,858; 5,376]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich dieser Vorteil für Dulaglutid ebenfalls (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,83 [1,031; 3,251]; 0,037/2,36 [1,341; 4,146]; 0,002). Zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 78 Wochen: 1,40 [0,807; 2,428]; 0,230/1,93 [1,128; 3,298]; 0,016).

Anzahl der Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“)

Insgesamt brachen zwei Patienten die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) ab. Jeweils ein Patient in jeder der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen brach die Studie ab. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,90 [0,051; Inf]; 1,000/2,89 [0,051; Inf]; 1,000).

HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert wurden die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Abstammung, Länderherkunft, Erkrankungsdauer, Ausgangswert des BMI und OAM zum *Screening* Zeitpunkt untersucht. Dabei ergab sich ein Interaktions p-Wert < 0,2 für die Länderherkunft nur zum Zeitpunkt 26 Wochen, nicht aber zu den Zeitpunkten 52 Wochen und 78 Wochen (26 Wochen: p = 0,105/52 Wochen: p = 0,579/78 Wochen: p = 0,663). Zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen ergaben sich auch in Bezug auf die Erkrankungsdauer Interaktions p-Werte von < 0,2 (26 Wochen: p = 0,772/52 Wochen: p = 0,057/78 Wochen = 0,033). Dies galt auch für den Ausgangswert des BMI zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen (26 Wochen: p = 0,037/52 Wochen: p = 0,110/78 Wochen: p = 0,155) und die OAM zum *Screening* Zeitpunkt zum Zeitpunkt 26 Wochen (26 Wochen: p = 0,030/52 Wochen: p = 0,257/78 Wochen: p = 0,627). (Tabelle 4–66)

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))

Unter der Behandlung mit Dulaglutid erreichten sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,83 [1,262; 2,654]; 0,001/2,87 [1,987; 4,153]; < 0,001) als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten als unter der Vergleichsbehandlung mit Insulin glargin einen HbA_{1c}-Wert < 7%, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufgetreten waren (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,52 [1,031; 2,229]; 0,034/2,68 [1,842; 3,907]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien auftraten, verglichen mit der Insulin glargin Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 78 Wochen: 1,18 [0,806; 1,729]; 0,394/2,29 [1,582; 3,304]; < 0,001)

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der für den Endpunkt (*HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))* durchgeführten Sensitivitätsanalyse waren gleichgerichtet konsistent und bestätigten die Analyseergebnisse basierend auf der ITT-Studienpopulation.

Unter der Behandlung mit Dulaglutid erreichte zum Zeitpunkt Woche 26 ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7%, ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufgetreten waren, verglichen mit der Behandlung von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,94 [1,203; 3,117]; 0,006/3,19 [1,985; 5,129]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Insulin glargin für Dulaglutid 1,5 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [0,987; 2,551]; 0,056/2,58 [1,613; 4,132]; < 0,001). Zum Zeitpunkt 78 Wochen erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien auftraten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 78 Wochen: 1,20 [0,736; 1,943]; 0,470/2,52 [1,571; 4,026] ;< 0,001).

<u>Anteil der Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))</u>

Der Patientenanteil mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien war zum Zeitpunkt Woche 26 (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,73 [1,200; 2,484]; 0,003/2,87 [2,000; 4,130]; < 0,001) und auch zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,48 [1,017; 2,158]; 0,040/2,80 [1,938; 4,049]; < 0,001) in der Dulaglutid-Behandlungsgruppe statistisch signifikant größer. Zum Zeitpunkt 78 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für die 1,5 mg Dosierung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dulaglutid/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,16 [0,791; 1,693]; 0,452/2,35 [1,626/ 3,387]; < 0,001).

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche nur diejenigen Patienten berücksichtigte, die eine Glimepiriddosis bis zu der in Deutschland zulässigen Maximaldosis erhielten (27).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) (Sensitivitätsanalyse)

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der ITT-Studienpopulation.

Der Patientenanteil mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien war zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,79 [1,124; 2,849]; 0,014/3,45 [2,163; 5,513]; < 0,001) in der Dulaglutid-Behandlungsgruppe statistisch signifikant größer. Zum Zeitpunkt 52 Wochen und 78 Wochen zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für die 1,5 mg Dosierung (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,32 [0,831; 2,097]; 0,239/2,26 [1,428; 3,576]; < 0,001/78 Wochen: 1,12 [0,693; 1,827]; 0,634/2,57 [1,607; 4,102]; < 0,001).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))

Im Dulaglutid-Arm wiesen sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen und 78 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit Ausgangswert ≤ 0 %) und ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien auf, als unter Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: 26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,55 [2,201; 5,726]; < 0,001/5,78 [3,615; 9,229]; < 0,001/52 Wochen: 2,07 [1,304; 3,290]; 0,002/4,20 [2,700; 6,537]; < 0,0017/8 Wochen: 2,28 [1,389; 3,743]; < 0,001/4,78 [2,982; 7,659]; < 0,001).

Anteil Patienten, mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) (Sensitivitätsanalyse)

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der ITT-Studienpopulation.

Im Dulaglutid-Arm wiesen sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch zum Zeitpunkt 78 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit Ausgangswert ≤ 0 %) und ohne Auftreten von nächtlichen oder schweren Hypoglykämien auf als unter Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 2,99 [1,694; 5,282]; < 0,017/5,74 [3,290; 10,028]; < 0,001/52 Wochen: 1,50 [0,870; 2,593]; 0,143/3,16 [1,881; 5,317]; < 0,001/78 Wochen: 1,93 [1,057; 3,523]; 0,031/4,44 [2,512; 7,849]; < 0,001).

Fazit: Verbesserte HbA_{1c}-Wert Reduktion bei verringerter Hypoglykämie Inzidenz

Es ist das oberste Ziel einer antidiabetischen Therapie, eine möglichst optimale glykämische Kontrolle im Bereich der empfohlenen Zielwerte (NVL 2013) nach Möglichkeit ohne das Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schwere Hypoglykämien) zu erreichen. Darüber hinaus soll auch eine weitere Gewichtszunahme vermieden bzw. nach Möglichkeit eine Gewichtsabnahme erzielt werden. Mit Dulaglutid lässt sich bei einem größeren Anteil von Patienten eine adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme im Vergleich zu Insulin glargin erreichen. Das häufigere Erreichen eines auf der Basis der NVL Typ 2 Diabetes empfohlenen (NVL 2013) Behandlungszieles unter Dulaglutid ist daher für den Patienten von klinischer Relevanz.

Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI

Veränderungen des Körpergewichtes:

Zum Zeitpunkt 26 Wochen, 52 Wochen und 78 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich der Veränderung des Körpergewichtes zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,48 [1,99; 2,99]; < 0,001/-2,83 [2,33; 3,33]; < 0,001; 52 Wochen: -2,77 [2,17; 3,36]; < 0,001/-3-31 [2,71; 3,90]; < 0,001; 78 Wochen: -2,82 [2,17; 3,46]; < 0,001/-3,24 [2,59; 3,89]; < 0,001). Unter der Behandlung mit Dulaglutid reduzierte sich das mittlere Gewicht, wohingegen es unter einer Behandlung mit Insulin glargin zu einer mittleren Gewichtszunahme kam. Eine Dulaglutid Behandlung ist einer Behandlung mit Insulin glargin zum Zeitpunkt 26, 52 und 78 Wochen hinsichtlich der Gewichtsentwicklung überlegen. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigte diese Ergebnisse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,58 [-3,10; -2,08]; < 0,001;/-2,93 [-3,45; -2,43]; < 0,001; 52 Wochen: -2,89 [-3,52; -2,26]; < 0,001/-3,49 [-4,12; -2,86]; < 0,001; 78 Wochen: -2,92 [-3,64; -2,21]; < 0,001/-3-36 [-4,07; -2,65]; < 0,001).

Veränderungen des Körpergewichtes (Sensitivitätsanalyse)

Die für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bestätigte die Ergebnisse der ITT-Studienpopulation.

Die bei der Betrachtung der gesamten Population beobachteten signifikanten Effekte konnten in der Sensitivitätsanalyse, über den gesamten Studienzeitraum, bestätigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,31 [-2,93; -1,69]; < 0,001/-2,59 [-3,21; -1,96]; < 0,001; 52 Wochen: -2,49 [-3,24; -1,74]; < 0,001/-3,18, [-3,93; -2,42]; < 0,001; 78 Wochen: -2,79 [-3,61; -1,97]; < 0,001/-2,99, [-3,82, -2,17]; < 0,001).

Veränderungen des Körpergewichtes – Subgruppen:

Hinsichtlich des Endpunktes Gewichtsveränderung ergaben sich Interaktions p-Werte für Länderherkunft (europäisch/ nicht-europäisch) von < 0,2 (26 Wochen: p = 0,419/52 Wochen: p = 0,184/78 Wochen: p = 0,087) und Erkrankungsdauer (26 Wochen: p = 0,799/52 Wochen: p = 0,487/78 Wochen: p = 0,488).

Veränderung des BMI:

Zum Zeitpunkt 26 Wochen, 52 Wochen und 78 Wochen ergab sich zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid bezüglich der Veränderung des BMI (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD kg/m^2 [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,94 [-1,12; -0,75]; < 0,001/-1,08 [-1,27; -0,90]; < 0,001; 52 Wochen: -1,01 [-1,23; -0,77]; < 0,001/-1,26 [-1,48; -1,03]; < 0,001; 78 Wochen: -0,98 [-1,24; -0,72]; < 0,001/-1,23 [-1,50; -0,97]; < 0,001). Die Behandlung mit Dulaglutid, trotz der Kombination mit einem potenziell gewichtssteigernden Antidiabetikum, Glimepirid, führte im Mittel zu einer Abnahme des BMI, wohingegen es unter der Behandlung mit Insulin glargin zu einer mittleren Zunahme des BMI kam.

Fazit: Trotz der Kombination mit dem potenziell gewichtssteigernden Antidiabetikum Glimepird konnte unter Dulaglutid eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Körpergewichtes und des mittleren BMI erreicht werden im Vergleich zu einer Zunahme unter Insulin glargin. Dulaglutid unterstützt somit die therapeutische Wirkung hinsichtlich der glykämischen Kontrolle auch durch eine Reduktion des mittleren Körpergewichtes und des mittleren Body Mass Index.

Kardiovaskuläre Morbidität:

Bis Woche 78 trat innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppen bei sechs (2,2 %)/vier (1,5 %) Patienten und unter Glargin-Behandlung bei neun (3,4 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis auf (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: 0,63 [0,183; 2,029]; 0,441/0,42 [0,093; 1,523]; 0,167). Für einen (0,4 %)/0 (0,0 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und für einen (0,4 %) Patienten unter Glargin-Behandlung wurde ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert. Insgesamt traten bei sechs (2,2 %)/vier (1,5 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und acht (3,1%) unter Insulin glargin ein nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis auf. Die Behandlungsunterschiede waren statistische nicht signifikant.

Bei insgesamt geringer Fallzahl mit gegenüber Insulin glargin numerisch weniger Patienten mit einem solchen Ereignis unter Dulaglutid liefern die Ergebnisse weder einen Hinweis auf eine im Vergleich zu Insulin glargin erhöhte noch eine geringere kardiovaskuläre Morbidität unter einer Behandlung mit Dulaglutid.

Zerebrovaskuläre Morbidität:

Bis Woche 52 war bei nur wenigen Patienten mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis aufgetreten. Innerhalb dieses Zeitraumes war bei drei/zwei (1,1/0,7 %) der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und bei vier (1,5 %) der Patienten unter Insulin glargin Behandlung mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis aufgetreten. Nach 78 Wochen war diese Zahl unverändert geblieben. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,104; 4,299]; 0,720/0,48 [0,043; 3,358]; 0,442).

Es zeigte sich weder ein Hinweis für ein erhöhtes noch ein geringeres zerebrovaskuläres Risiko unter einer Behandlung mit Dulaglutid verglichen mit Insulin glargin.

Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität:

Bis Woche 52 war bei 5,5/2,6 % Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und bei 5,7 % Patienten unter Insulin glargin Behandlung mindestens ein nichtkardiales, nichtzerebrales vaskuläres Ereignis aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 78 Wochen war bei 7,7/3,7 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und bei 6,5 % Patienten unter Insulin glargin Behandlung mindestens ein nichtkardiales, nichtzerebrales vaskuläres Ereignis dokumentiert worden. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,96 [0,460; 2,008]; 0,916/0,43 [0,147; 1,154]; 0,082/78 Wochen: 1,21 [0,621; 2,340]; 0,580/0,55 [0,220; 1,297]; 0,167).

Fazit: Kein Hinweis auf erhöhtes oder geringeres Risiko für Ereignisse im Zusammenhang mit kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer oder vaskulärer Morbidität

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

EQ-5D:

Statistisch signifikant mehr Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, gaben an *keine Probleme* zu haben (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,47 [0,987; 2,194]; 0,057/1,97 [1,297; 3,003]; 0,001). Für die Dimension "*Fähigkeit für sich selbst zu sorgen*", war der Anteil der Patienten, die *'keine Probleme*' angaben, für Dulaglutid statistisch signifikant höher verglichen mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,48 [1,194; 5,156]; 0,012/4,64 [1,870; 11,512]; < 0,001).

Der *EQ-5D UK population-based Index Score* zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid zum Zeitpunkt 52 Wochen (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0051/0,05 [0,02; 0,08]; 0,0010). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch bei der Betrachtung des *EQ-5D US population-based Index Score* (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,03 [0,01; 0,05]; 0,0058/0,03 [0,01; 0,05]; 0,0015).

Die Betrachtung des *EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score* zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid zum Zeitpunkt 26 Wochen (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 2,62 [0,53; 4,71]; 0,0142/2,51 [0,42; 4,59]; 0,0186).

APPADL:

Bezüglich des APPADL Gesamtwertes konnte für Dulaglutid 1,5 mg zu den Zeitpunkten 26, 52 und 78 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin festgestellt werden. Für Dulaglutid 0,75 mg war dieser Effekt zu den Zeitpunkten 26 und 78 Wochen gleichgerichtet und nur zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,06 [-0,17; 0,04]; 0,228/-0,14 [-0,24; -0,03]; 0,011; 52 Wochen: -0,14 [-0,25; -0,03]; 0,013/-0,22 [-0,33; -0,11]; < 0,001; 78 Wochen: -0,08 [-0,19; 0,03]; 0,151/-0,18 [-0,29; -0,07]; 0,002).

IW-SP:

Bis Woche 26 bzw. 52 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnten zum Zeitpunkt 78 Wochen zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gezeigt werden (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,14 [-0,27; -0,01]; 0,034).

LBSS:

Bei der Betrachtung des LBSS zeigte sich sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch zum Zeitpunkt 52 und 78 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 2,70 [0,36; 5,03]; 0,024/3,13 [0,79; 5,46]; 0,009; 52 Wochen: 3,10 [1,03; 5,16]; 0,003/3,19 [1,12; 5,26]; 0,003; 78 Wochen: 2,69 [0,65; 4,73]; 0,010/2,62 [0,58; 4,67]; 0,012).

Fazit: Über alle verwendeten Instrumente zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Bedeutung des Gewichts für die physischen Fähigkeiten im Alltag und für die persönliche Selbstwahrnehmung sowie der Verhaltensänderungen und Angst vor Hypoglykämien hinweg zeigte sich eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte unter der Therapie mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin.

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien (Gesamt):

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

Sowohl nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,431; 0,915]; 0,013/0,65 [0,464; 0,922]; 0,015) als auch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,375; 0,761];< 0,001/0,55 [0,389;0,789]; 0,001) und nach 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,365; 0,750];< 0,001/0,57 [0,396; 0,814]; 0,002) wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Gunsten von Dulaglutid ermittelt, indem signifikant weniger Patienten mindestens 1 Hypoglykämie unter Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu Insulin glargin berichtet hatten.

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

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation teilweise.

Nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,74 [0,476; 1,138]; 0,168/0,63 [0,409; 0,983]; 0,041) konnte der statistisch signifikante Behandlungsunterschied durch die Sensitivitätsanalyse nur für die Dulaglutid 1,5 mg Gruppe bestätigt werden. Nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,383; 0,929]; 0,022/0,57 [0,364; 0,889]; 0,013) und nach 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,367; 0,901];0,015/0,59 [0,378; 0,932]; 0,023) wurde der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zu Gunsten von Dulaglutid für beide Dulaglutid-Gruppen gegenüber Insulin glargin in der Sensitivitätsanalyse bestätigt.

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

Weder nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,518; 1,243]; 0,324/0,97 [0,637; 1,485]; 0,897) noch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,461; 1,022]; 0,063/0,86 [0,584; 1,262]; 0,438) war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Hypoglykämien erkennbar. Nach 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,453; 0,973]; 0,035/0,76 [0,521; 1,103]; 0,147) zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Dulaglutid 0,75 mg Therapie gegenüber Insulin glargin mit einem signifikant geringeren Anteil an Patienten, die mindestens eine Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert unterhalb dieses niedrigen *cut-offs* berichtet hatten. Insgesamt vergrößerte sich der Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu Insulin glargin vom Zeitpunkt 26 bis 78 Wochen, indem sich der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie jeglicher Definition bezogen auf den niedrigen *cut-off* Wert und die entsprechend OR verringerten, zeigte aber nur nach 78 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistische Signifikanz..

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

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation teilweise.

Weder nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,94 [0,560; 1,577]; 0,815/0,74 [0,431; 1,271]; 0,274), nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,89 [0,540; 1,457]; 0,636/0,74 [0,445; 1,239]; 0,253) noch nach 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,87 [0,540; 1,402]; 0,567/0,67 [0,406; 1,099]; 0,111) war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Hypoglykämien erkennbar. Alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren gleichgerichtet konsistent zu den Ergebnissen der ITT-Population, erreichten aber keine statistische Signifikanz

Zusammenfassung Hypoglykämien (Gesamt):

Bei der Berücksichtigung des Schwellenwertes von ≤ 70mg/dL trat hingegen bei statistisch signifikant weniger Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf. Die Ergebnisse für die Therapie mit Dulaglutid waren im Vergleich zu Insulin glargin unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL gleichgerichtet und zu allen Zeitpunkten war bei weniger Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten. Dies wurde auch durch gleichgerichtete konsistente Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

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

Nach 26 Wochen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid (Dulaglutid 1,5 mg) und Insulin glargin zu Gunsten von Dulaglutid vor (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,544; 1,106]; 0,058/0,68 [0,478; 0,980]; 0,038). Nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dula¬glutide 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,68 [0,480; 0,958]; 0,027/0,68 [0,485; 0,966]; 0,031) und 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dula¬glutide 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,61 [0,433; 0,860]; 0,005/0,64 [0,458; 0,908]; 0,012) war der Vorteil für beide Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

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

Nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,96 [0,610; 1,503]; 0,850/0,68 [0,429; 1,094]; 0,112), nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dula¬glutide/Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,82 [0,528; 1,283]; 0,389/0,71 [0,450; 1,111]; 0,132) und nach 78 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg Dula¬glutide vs. Insulin glargin: OR [95 % KI]; p-Wert : 0,73 [0,469; 1,132]; 0,158/0,66 [0,424; 1,035]; 0,070) ergab sich in dieser Subpopulation ein Vorteil unter der Therapie mit Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zu Insulin glargin mit einem geringeren Anteil an Patienten mit mindestens einer dokumentierten symptomatischen Hypoglykämie, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Insgesamt bestätigen die gleichgerichteten, konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse den statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid in der gesamten ITT-Studienpopulation.

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

Sowohl nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,469; 1,303]; 0,345/0,89 [0,544; 1,470]; 0,659) als auch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,461; 1,022]; 0,063/0,86 [0,584; 1,262]; 0,438) und nach 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,449; 1,074]; 0,100/0,71 [0,460; 1,096]; 0,121) war ein Behandlungsunterschied bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien nachzuweisen zu Gunsten von Dulaglutid, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

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

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Wie in der ITT-Studienpopulation beobachtet, war auch in der durch die Sensitivitätsanalyse betrachteten Subpopulation weder nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,01 [0,546; 1,858]; 0,982/0,74 [0,387; 1,432]; 0,376) noch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,96 [0,540; 1,721]; 0,902/0,70 [0,376; 1,300]; 0,256) oder 78 Wochen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,01 [0,571; 1,776]; 0,980/0,75 [0,409; 1,366];0,343) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien darzustellen.

Zusammenfassung bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter der Berücksichtigung des Schwellenwertes ≤ 70 mg/dL gab es bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation statistisch signifikant weniger Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie unter Dulaglutid (beide Dosierungen). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für diesen Schwellenwert waren gleichgerichtet im Sinne eines Vorteils unter Dulaglutid und bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population, ohne dass dieser Vorteil statistische Signifikanz erreichte.

Unter Dulaglutid trat im Vergleich zu Insulin glargin unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL numerisch bei weniger Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Dies wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Asymptomatische Hypoglykämien:

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

Nach 26 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil der Dulaglutid 0,75 mg Gruppe und ein numerischer Vorteil der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe gegenüber Insulin glargin (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,83 [0,584; 1,176]; 0,044/0,91 [0,640; 1,282]; 0,576). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil für beide Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,454; 0,900]; 0,010/0,65 [0,465; 0,921]; 0,015; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,460; 0,911]; 0,012/0,67 [0,478; 0,946]; 0,022).

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

Nach 26, 52 und 78 Wochen bestand ein numerischer Vorteil hinsichtlich dieser asymptomatischen Hypoglykämien in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen gegenüber Insulin glargin (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,80 [0,516; 1,251];0,333/0,84 [0,536; 1,304]; 0,430; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,441; 1,055]; 0,085/0,68 [0,436; 1,048]; 0,080; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,72 [0,466; 1,110];0,136/0,73 [0,474; 1,134]; 0,162). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren konsistent gleichgerichtet und bestätigten damit die der gesamten Studienpopulation.

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

Nach 26 und 52 Wochen war der Anteil der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie bezogen auf diesen niedrigen *cut-off* Wert unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg gegenüber Insulin glargin nicht signifikant geringer, während sich in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe ein nicht signifikant größerer Anteil von Patienten mit ≥ 1 asymptomatischen Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin glargin fand (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,248; 1,529]; 0,308/1,66 [0,855; 3,224]; 0,131; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,261; 1,013]; 0,051/1,21 [0,696; 2,118]; 0,493). Nach 78 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Vorteil für die Dulaglutid 1,5 mg (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,236; 0,793]; 0,006/0,92 [0,556; 1,530]; 0,755).

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

Nach 26, 52 und 78 Wochen bestand ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber Insulin glargin, aber ein numerischer Nachteil der 1,5 mg-Dulaglutid-Gruppe (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,225; 1,798]; 0,490/1,42 [0,648; 3,098]; 0,381; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,301; 1,490]; 0,323/1,41 [0,706; 2,806]; 0,331; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,313;1,307];0,218/1,04 [0,542; 1,981]; 0,915). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren zu der der ITT-Population gleichgerichtet.

Zusammenfassung asymptomatische Hypoglykämien:

Unter der Behandlung mit Dulaglutid war die Anzahl der Patienten mit asymptomatischen Hypoglykämien unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL nach 52 und 78 Wochen statistisch signifikant geringer als unter Insulin glargin, was auch durch die gleichgerichteten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigt wurde. Unter Berücksichtigung des niedrigen Schwellenwertes (< 54 mg/dL) fand sich in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe nach 26 und 52 Wochen ein nicht signifikant größerer Anteil an Patienten mit mindestens einer solchen Hypoglykämie vs. Insulin glargin, nach 78 Wochen waren die Ergebnisse aber zu Gunsten beider Dulaglutid-Dosierungen gleichgerichtet und erreichten für Dulaglutid 0,75 mg statistische Signifikanz in der ITT-Population.

Nächtliche Hypoglykämien:

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

Bis zur Woche 26 waren unter Dulaglutid numerisch weniger nächtliche Hypoglykämien aufgetreten, als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,73 [0,481; 1,105]; 0,135/0,78 [0,516; 1,175]; 0,233). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,44 [0,302; 0,652]; < 0,001/0,51 [0,352; 0,746]; < 0,001; 78 Wochen: OR [95 % KI]; p-Wert: 0,46 [0,315; 0,666]; < 0,001/0,52 [0,363; 0,757]; < 0,001).

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

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Nach 26 Wochen waren unter Dulaglutid bei einem geringeren Anteil der Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämien aufgetreten als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,76 [0,434; 1,328]; 0,334/0,65 [0,362; 1,156]; 0,140). Nach 52 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,316; 0,890]; 0,015/0,52 [0,311; 0,884]; 0,015). Nach 78 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil für die Dulaglutid 0,75 mg Gruppe: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,317; 0,875]; 0,013/0,61 [0,370; 1,002]; 0,050).

Insgesamt vergrößerte sich der Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) in der ITT-Population im Vergleich zu Insulin glargin vom Zeitpunkt 26 bis 52 Wochen und blieb bis zum Zeitpunkt 78 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg konstant, indem sich der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie bezogen auf den niedrigen *cut-off* Wert und die entsprechend OR verringerten bzw. gleich blieben. Nach 52 Wochen für beide Dulaglutid-Dosierungen und nach 78 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg war der Vorteil statistisch signifikant. Insgesamt bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der ITT-Population bezogen auf die Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie.

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

Bis Woche 26 waren in der Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe statistisch signifikant weniger und in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe numerisch weniger nächtliche Hypoglykämien aufgetreten als im Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,110; 0,953]; 0,029/0,89 [0,433; 1,847]; 0,762). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,23 [0,088; 0,516]; < 0,001/0,49 [0,267; 0,918]; 0,023; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,123; 0,568]; < 0,001/0,46 [0,252; 0,831]; 0,009).

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

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Nach 26 Wochen war in der Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe bei statistisch signifikant weniger Patienten und in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe bei weniger Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämien aufgetreten verglichen mit dem Insulin glargin Behandlungsarm (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,110; 0,953]; 0,029/0,89 [0,433; 1,847]; 0,762). Nach 52 und 78 Wochen war der Vorteil in beiden Dulaglutid-Gruppen statistisch signifikant (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,23 [0,088; 0,516]; < 0,001/0,49 [0,267; 0,918]; 0,023; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,123; 0,568]; < 0,001/0,46 [0,252; 0,831]; 0,009).

Auch unter Berücksichtigung des niedrigen *cut-off* Wertes vergrößerte sich insgesamt der Vorteil von Dulaglutid (beide Dosierungen) in der ITT-Population im Vergleich zu Insulin glargin vom Zeitpunkt 26 bis 52 Wochen, indem sich der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie und die entsprechende OR verringerten. Für Dulaglutid 0,75 mg blieb der Vorteil nach 78 Wochen etwa gleich, während er sich für Dulaglutid 1,5 mg noch weiter verringerte, und für beide Dosierungen wurde nach 52 und 78 Wochen statistische Signifikanz erreicht. Insgesamt bestätigt die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der ITT-Population bezogen auf die Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie.

Zusammenfassung nächtliche Hypoglykämien:

Bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg oder Dulaglutid 1,5 mg kam es im Vergleich zu Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL nach 52 und 78 Wochen bei statistisch signifikant weniger Patienten zum Auftreten nächtlicher Hypoglykämien. Für die Dulaglutid 0,75 mg Gruppe zeigte sich dieser Effekt bereits nach 26 Wochen. Der beobachtete Effekt konnte unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

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

Sowohl nach 26, als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Auftretens nicht-nächtlicher Hypoglykämien (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,474; 0,937]; 0,020/0,65 [0,464; 0,917]; 0,014 ; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,408; 0,816]; 0,002/0,59 [0,417; 0,834]; 0,003; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,393;0,793];0,001/0,57 [0,401;0,810];0,002).

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

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Sowohl nach 26, als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin, für Dulaglutid 0,75 mg bestand dieser Vorteil nach 52 und 78 Wochen (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,444; 1,058]; 0,088/0,60 [0,388; 0,932]; 0,023 ; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,390; 0,936]; 0,024/0,56 [0,360; 0,869]; 0,009; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,385; 0,932]; 0,023/0,54 [0,348; 0,847]; 0,007). Der beobachtete statistisch signifikante Effekt, der sich bei der Betrachtung der gesamten Population zeigte, konnte in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden.

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

Sowohl nach 26, als auch nach 52 und 78 Wochen zeigte sich ein numerischer Vorteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlicher Hypoglykämie bei diesem niedrigen *cut-off* (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,88 [0,553; 1,399]; 0,587/0,98 [0,620; 1,541]; 0,923; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,511; 1,182]; 0,237/0,93 [0,618; 1,395]; 0,720; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,528; 1,179]; 0,246/0,86 [0,575; 1,271]; 0,439).

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

Sowohl nach 26, als auch nach 52 und 78 Wochen bestand ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie, während unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg statistisch nicht signifikant mehr Patienten mindestens eine solche Hypoglykämie berichtet hatten (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,09 [0,631; 1,880];0,760/0,80 [0,449; 1,428]; 0,450; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,618; 1,767]; 0,871/0,86 [0,497; 1,478]; 0,579; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,631; 1,720]; 0,873/0,78 [0,462; 1,322]; 0,357).

Zusammenfassung nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Unter Berücksichtigung des Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war bei statistisch signifikant weniger Patienten mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie unter Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin aufgetreten. Bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg kam es im Vergleich zu Insulin glargin unter Berücksichtigung eines Blutglukose-Schwellenwertes von < 54 mg/dL nicht zum Auftreten statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie. Diese Effekte wurden durch die gleichgerichteten Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Schwere Hypoglykämien:

Bis Woche 26, als auch bis Woche 52 und 78 war die Zahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie unter Dulaglutid geringer als unter der Therapie mit Insulin glargin (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,000; 18,301];0,491/0,96 [0,012; 75,607]; 1,000; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,000; 3,341];0,240/0,48 [0,008; 9,244]; 0,617; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,000; 3,341]; 0,240/0,96 [0,069; 13,327]; 1,000).

Schwere Hypoglykämien (Sensitivitätsanalyse)

Die für den Endpunkt durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Studienpopulation.

Sowohl nach 26, als auch 52 und 78 Wochen war die Zahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie unter Dulaglutid geringer als unter der Therapie mit Insulin glargin (26 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/0,34 [0,000; 19,594]; 1,000; 52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/0,34 [0,000; 19,594]; 1,000; 78 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,000; 19,116]; 1,000/0,34 [0,000; 19,594]; 1,000).

Zusammenfassung schwere Hypoglykämien:

Insgesamt waren unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bei nur einer kleinen Zahl von Patienten eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg wie auch unter der Behandlung mit Insulin glargin waren bei jeweils zwei Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Signifikante Behandlungsunterschiede waren nicht zu beobachten.

Fazit: Verringerung der Hypoglykämie Inzidenz dargestellt als Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode

Für beide berücksichtigten Schwellenwerte der Blutglukose war der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie verschiedener Definitionen unter der Therapie mit Dulaglutid gegenüber der Insulin glargin Therapie verringert.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem Ziel einer antihyperglykämischen Therapie, eine geeignete glykämische Kontrolle zu erreichen und gleichzeitig Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren bzw. Belastungen des Patienten zu vermeiden (7).

Todesfälle

Insgesamt kam es zu drei Todesfällen während der Studie, wovon ein Todesfall unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und zwei unter Insulin glargin Behandlung auftraten. Die Anzahl der Todesfälle zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,008; 9,278]; 0,617/0,19 [0,000; 3,329]; 0,239).

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Die geringe Fallzahl lässt keinen Schluss auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,008; 9,712]; 1,000/0,20 [0,000; 3,576]; 0,499) zu.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war weder nach 26, noch nach 52 oder 78 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,39 [0,610; 3,256]; 0,448/1,30 [0,563; 3,068]; 0,564/52 Wochen: 0,77 [0,432; 1,378]; 0,381/0,81 [0,454; 1,430]; 0,459/78 Wochen: 0,82 [0,482; 1,413]; 0,483/0,95 [0,566; 1,609]; 0,861).

Unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignissen war weder nach 26, noch nach 52 oder 78 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,06 [0,753; 1,485]; 0,748/1,29 [0,918; 1,818]; 0,142/52 Wochen: 0,90 [0,627; 1,282]; 0,551/1,12 [0,778; 1,609]; 0,546/78 Wochen: 0,82 [0,560; 1,88]; 0,288/1,02 [0,693; 1,494]; 0,928).

Abbrüche wegen UE/Tod

Insgesamt kam es nach 26 Wochen zu 13 Therapieabbrüchen wegen UE/Tod, wovon vier (1,5 %)/fünf (1,8 %) der Patienten mit Dulaglutid und vier (1,5 %) der Patienten mit Insulin glargin behandelt worden waren. Nach 78 Wochen kam es insgesamt bei 3,3 %/3,3 % der Patienten unter Dulaglutid und 2,7 % der Patienten unter Insulin glargin zu Therapieabbrüchen wegen UE/Tod. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,96 [0,177; 5,226]; 1,000/1,20 [0,256; 6,132]; 1,000/78 Wochen: 1,25 [0,406; 4,001]; 0,801/1,24 [0,405; 3,985]; 0,801).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergänzend zu den Daten aller unerwünschten Ereignisse wurden auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (aufgrund des Wirkmechanismus oder der Verabreichungsform von Dulaglutid) dargestellt. Darunter fielen Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt bzw. das Pankreas betrafen.

<u>Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse</u>

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* ermittelt.

Diarrhoe

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf das Auftreten dieser Nebenwirkung nach 52 Wochen statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,33 [1,038; 5,589]; 0,031/3,00 [1,380; 7,029]; 0,003) zu Ungunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen). Nach 78 Wochen war der nachteilige Effekt für Dulaglutid nur für die 1,5 mg Dosierung statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,67 [0,858; 3,237]; 0,128/1,96 [1,024; 3,741]; 0,039).

Diese Ereignisse waren im Allgemeinen mild bis moderat. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 5,76 [1,632; 30,939]; 0,002/7,57 [2,225; 39,857]; < 0,001/78 Wochen: 2,25 [0,910; 6,085]; 0,070/2,78 [1,164; 7,356]; 0,014).

Übelkeit

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis nach 52 Wochen statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,57 [1,474; 18,779]; 0,004/10,75 [3,781; 41,901]; < 0,001). Nach 78 Wochen war der nachteilige Effekt für Dulaglutid weiterhin statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,40 [1,781; 21,870]; < 0,001/11,73 [4,146; 45,559]; < 0,001).

Die Mehrzahl der Ereignisse von Übelkeit wurde als mild oder moderat eingestuft, was sich auch in der statistischen Auswertung des Schweregrades widerspiegelt. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild oder moderat waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *mild*: 3,24 [0,981; 13,784]; 0,046/7,08 [2,410 ; 28,162]; < 0,001/78 Wochen: *mild:* 3,76 [1,176; 15,759]; 0,018/7,67 [2,629; 30,358]; < 0,001) und *moderat* (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *moderat*: 10,79 [1,183; Inf]; 0,062/23,00 [3,154; Inf]; < 0,001/78 Wochen: *moderat:* 12,80 [1,504; Inf]; 0,031/25,10 [3,494; Inf]; < 0,001) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin.

Erbrechen

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 2,95 [0,725; 17,123]; 0,142/5,73 [1,625; 30,818]; 0,002/78 Wochen 3,30 [0,834; 18,805]; 0,089/6,09 [1,743; 32,598]; 0,001).

Die Mehrzahl der Ereignisse von Erbrechen wurde als mild oder moderat eingestuft, was sich auch in der statistischen Auswertung des Schweregrades widerspiegelt. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild oder moderat waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *mild*: 2,43 [0,394; 25,739]; 0,451/5,46 [1,171; 51,020]; 0,021/78 Wochen: *mild:* 2,93 [0,517; 29,910]; 0,286/5,98 [1,308; 55,360]; 0,012) und *moderat* (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: *moderat*: 6,82 [0,563; Inf]; 0,249/12,76 [1,499; Inf]; 0,031/78 Wochen: *moderat:* 6,82 [0,563; Inf]; 0,249/12,76 [1,499; Inf]; 0,031).

Appetitlosigkeit

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in Bezug auf dieses Ereignis statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 12,05 [1,753; 516,873]; 0,003/8,90 [1,214; 391,457]; 0,021/78 Wochen 12,05 [1,753; 516,873]; 0,003/9,92 [1,390; 432,289]; 0,011).

Die Mehrzahl der Ereignisse von Appetitlosigkeit wurde als mild oder moderat eingestuft, was sich auch in der statistischen Auswertung des Schweregrades widerspiegelt. Die Ereignisse mit dem Schweregrad mild oder moderat waren sowohl bis zur Woche 52 als auch bis zur Woche 78 statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 9,96 [1,395; 433,939]; 0,011/6,87 [0,870; 310,713]; 0,069/78 Wochen: 9,96 [1,395; 433,939]; 0,011/6,87 [0,870; 310,713]; 0,069).

Zusammenfassung Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Insgesamt traten unter Behandlung mit Dulaglutid bei einer statistisch signifikant größeren Anzahl von Patienten den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse auf. Der Schweregrad der Ereignisse wurde insgesamt überwiegend als *mild* oder *moderat* eingeordnet. Nur zwei Ereignisse unter Dulaglutid 0,75 mg und ein Ereignis unter Dulaglutid 0,75 mg wurde als *schwer* eingestuft.

Fazit: erhöhtes Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf den Gastrointestinaltrakt mit mildem bzw. moderatem Verlauf.

<u>Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse</u>

Es wurde unter Dulaglutid-Behandlung bei einem (0,4 %)/zwei (0,7 %) Patienten und unter Insulin glargin bei keinem Patienten bis zum Zeitpunkt 78 Wochen eine Pankreatitis nach CEC diagnostiziert.

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

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 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	Injektionspen ED Placebo, s. c Befüllte Spritze ED Placebo, s. c.
H8L-MC-IQBE*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Injektionspen ED Placebo, s. c.
H9X-CR-GBDK	nein	ja	laufend	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)
H9X-EW-GBDL	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Part A zwei von drei Dosierungen Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und Placebo (ED, s. c., gesunde Studienteilnehmer) Part B Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Placebo, q. wk., s. c., 4 Wochen lang, erkrankte)
H9X-EW-GBDM	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., ab Woche 2) Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-EW-GBDO	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	Dula 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	Dula Dulaglutid (0,3 mg/1 mg/3/ mg 6 mg, ED, s. c.) Placebo Placebo (ED, s. c.)
H9X-JE-GBCG	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1-3x tgl. oral) Glimepirid Glimepirid (1-3 mg/Tag, 1-3x tgl., oral) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCL*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Gruppe 1 Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) Gruppe 2 Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) oder Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCZ	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dula Dulaglutid (0,25 mg /0,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) Placebo 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	Dula Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c., 26 Wochen lang verblindet, dann 26 Wochen lang *open-label*) Placebo Placebo (q. wk., s. c., 26 Wochen, verblindet, dann 26 Wochen lang *Open-Label*-und Austausch zu Dulaglutid 0,75 mg) Liraglutid 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 *open-label*)
H9X-JE-GBDQ	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dula Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c.) + Monotherapie (Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glitazone, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Glinide)
H9X-JE-GBDY	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Dula Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c.) + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder + Biguanid (nicht näher definiert) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder + Biguanid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBCA*	nein	ja	abgeschlossen	3 Einzeltermine	Gruppe 1 Periode 1 Dulaglutid (0,1 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (1,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (6,0 mg, s. c.) oder Placebo Gruppe 2 Periode 1 Dulaglutid (0,3 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (3,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (12,0 mg, s. c.) oder Placebo
H9X-MC-GBCC*	nein	ja	abgebrochen	1 Tag	Dula Dulaglutid (7 oder 4 mg**, ED, s. c.) Moxifloxacin Moxifloxacin (400 mg, ED, oral) Placebo ED, s. c. **Die initial geplante Dosis von 7 mg, wurde nicht gut vertragen. Nachdem 54 Studienteilnehmer diese Dosis erhielten wurde die Dosis auf 4 mg reduziert. Die Dosis von 4 mg wurde ebenfalls schlecht vertragen. Nachdem 55 Studienteilnehmer diese Dosis erhielten wurde die Medikation vorübergehend abgesetzt und die Studie formal abgebrochen.
H9X-MC-GBCD*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Dula Dulaglutid (0,05/0,3/1,0/3,0/5,0/8,0 mg, q. wk., s. c.) Placebo 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	Dula Dulaglutid (3,0 mg/2,0 mg/1,5 mg/1,0 mg/0,75 mg/0,5 mg /0,25 mg, q. wk., s. c., bis zum Entscheidungszeitpunkt dann 1,5/0,75 mg) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) Placebo/Sitagliptin Placebo (q. wk., s. c. +q. d., oral, 26 Wochen, dann Austausch gegen Sitagliptin, oral) + Sitagliptin (ab 26 Woche, 100 mg, q. d., oral) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) Sitagliptin Sitagliptin (100 mg, q. d., oral) + Placebo (q. wk., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBCH*	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Gruppe 1 Dulaglutid (1 mg, q. wk., s. c.) + Acetaminophen (1 g, an den Tagen 1, 3, 24, 36, oral) Gruppe 2 Dulaglutid (3 mg, q. wk., s. c.) + Acetaminophen (1 g, an den Tagen 1, 3, 24, 36, oral)
H9X-MC-GBCI	nein	ja	abgeschlossen	30 Tage	Dula Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c.) Placebo Placebo (ED, s. c.)
H9X-MC-GBCJ EGO	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Dula Dulaglutid (0,5 mg /1,0 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen 0,5 mg gefolgt von 12 Wochen 1,0 mg) Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) Dulaglutid (1,0 mg/2,0 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen 1,0 mg gefolgt von 12 Wochen 2,0 mg) Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBCK	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dula Dulaglutid (0,1 mg/0,5 m /1,0 mg/1,5 mg, q. wk., s. c.) Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBCM*	nein	ja	abgeschlossen	Einzeltermin	Dula Dulaglutid (1,5 mg, s. c.)
H9X-MC-GBCN*	nein	ja	abgeschlossen	3 Wochen	Dula 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	Part 1 Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen) + Lisinopril (verschriebene Dosis, q. d., morgens, oral, 25 Tage lang) Placebo (q. wk., s. c., 4 Wochen lang) + Lisinopril (verschriebene Dosis, q. d., morgens, oral, 25 Tage lang) Part 2 Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., an Tag 1 und Tag 5), Metoprolol (100 mg, q. d., oral, 7 Tage)
H9X-MC-GBCP	nein	ja	abgeschlossen	14 Tage	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., Tag 1 von Periode 2) Atorvastatin Atorvastatin (40 mg, orale ED an Tag 1, gefolgt von 7-10 Tagen Wash-out, gefolgt von Periode 2, orale ED an Tag 3 der Periode 2)
H9X-MC-GBCQ	nein	ja	abgeschlossen	84 Tage	Ortho-Cyclen (q. d., oral, 28 Tage in Lead-in-Phase, und 2 weitere 28 Tage Zyklen) + Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., an Tag 19)
H9X-MC-GBCR	nein	ja	abgeschlossen	17 Tage	Digoxin (1 mg, oral, an Tag 1, à 4 Tabletten, gefolgt von 0,25 mg, oral, ab Tag 2 bis 17) + Dulaglutid (1,5 mg, 2 Einzeldosen, s. c., an Tag 8 und 15)
H9X-MC-GBCS	nein	ja	abgeschlossen	28 Tage	Sequenz A: Warfarin (10 mg, ED, oral, an Tag 1 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out, weitere ED an Tag 3 von Periode 2) + Dulaglutid (1,5 mg ED, s. c., an Tag 1 von Periode 2) Sequenz B Dulaglutid (1,5 mg ED, s. c., an Tag 1 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out) + Warfarin (10 mg, ED, oral, an Tag 3 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out, weitere ED an Tag 1 von Periode 2)
H9X-MC-GBCT*	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Dula Dulaglutid (0,15 mg/0,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) Placebo 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	Dula Dulaglutid(1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500- 850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral) Exenatid Exenatid (5 µg, 2x tgl., s. c., 4 Wochen, dann 10 µg, 2x tgl., s. c., 48 Wochen lang) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500 – 850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral) Placebo/Dula Placebo (q. wk., s. c., 6 Monate lang, dann 1:1 Randomisierung in Dulaglutid Behandlungsarme) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500 – 850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDB AWARD-2	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Dula 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) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500 – 850 mg) + Glimepirid (≥ 4 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDC AWARD-3	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1 Woche: q. d., oral; 2 Woche: 1 Tablette morgens + 1 Tablette abends; 3 Woche: 2 Tabletten morgens + 1 Tablette abends; 4 Woche – 52 Woche: 2 Tabletten morgens + 2 Tablette abends) Metformin Metformin (1 Woche: 500 mg, q. d., oral, morgens; 2 Woche: 500 mg, 2x tgl., oral, morgens und abends; 3 Woche: 500 mg, 3x tgl., oral, 2x morgens und 1x abends; 4 Woche – 52 Woche: 500 mg, 4x tgl., oral, 2x morgens und 2x abends) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) ± Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) ± Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	Behandlung 1 Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang) Behandlung 2 Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s. c.)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	nein	ja	laufend	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)

* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden.
Dula: Dulaglutid; ED: Einzeldosis; q. d.: *quaque die* (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: *subcutaneous* (subkutan); tgl.: täglich
Quelle: (75)

*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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBCM*	Intervention/keine Vergleichsintervention (Dulaglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCN*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCO	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metoprolol oder Lisinopril/Lisinopril + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCP	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Atorvastatin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCQ	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Ortho-Cyclen)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCR	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Digoxin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCS	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Warfarin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCT*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid in falscher Konzentrationen/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDA AWARD-1	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Exenatid/Placebo) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Metformin) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Insulin lispro + Metformin/ Insulin glargin + Insulin lispro + Metformin) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin/Liraglutid + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDG AWARD-8	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
H9X-MC-GBDI AWARD-9	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Insulin glargin + Metformin/Placebo Insulin glargin + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) 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. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDT	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDW	Intervention (Dulaglutid + Sitagliptin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)

* 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: (75)

4.3.2.1.1.2 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.

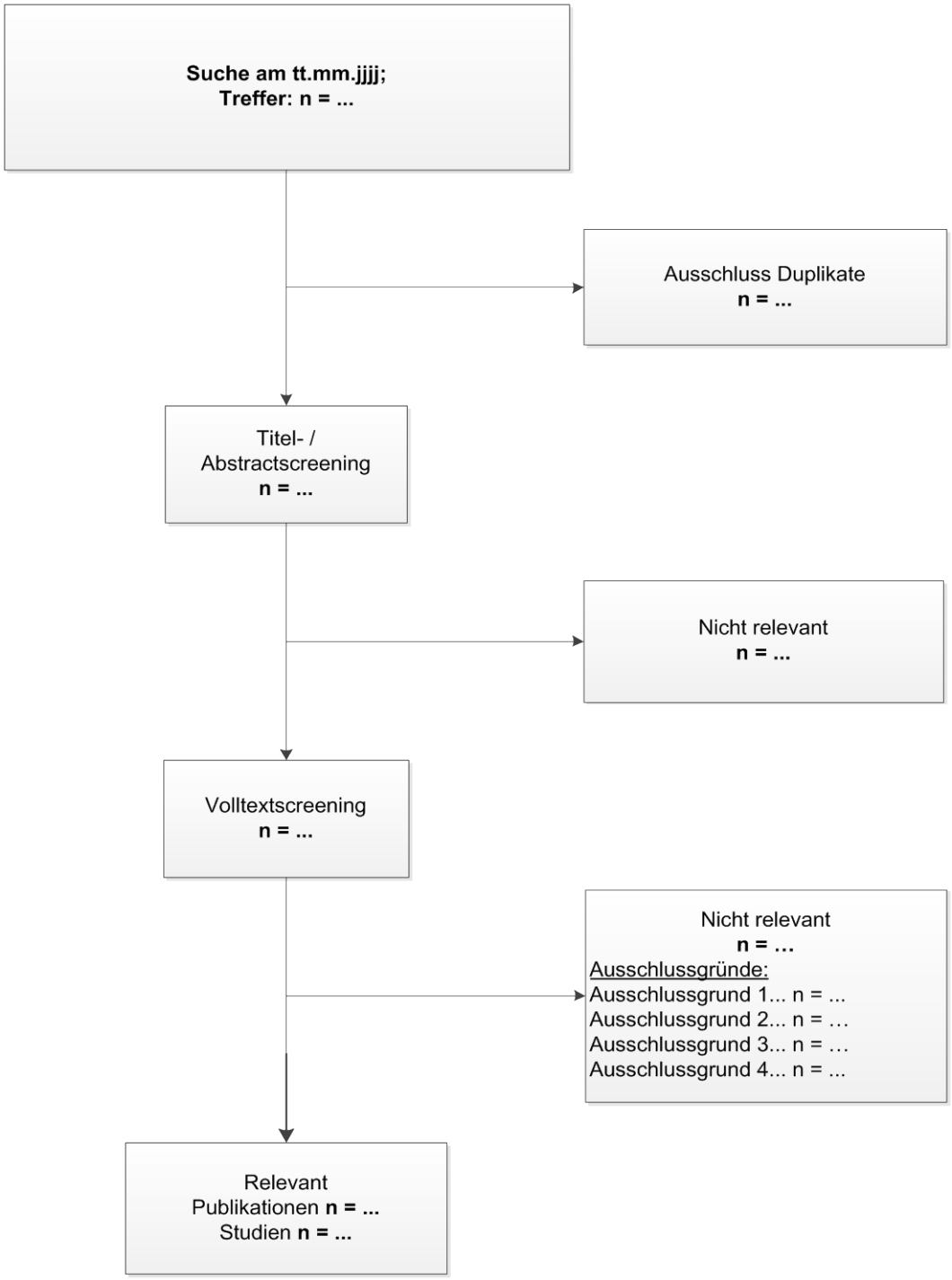


Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

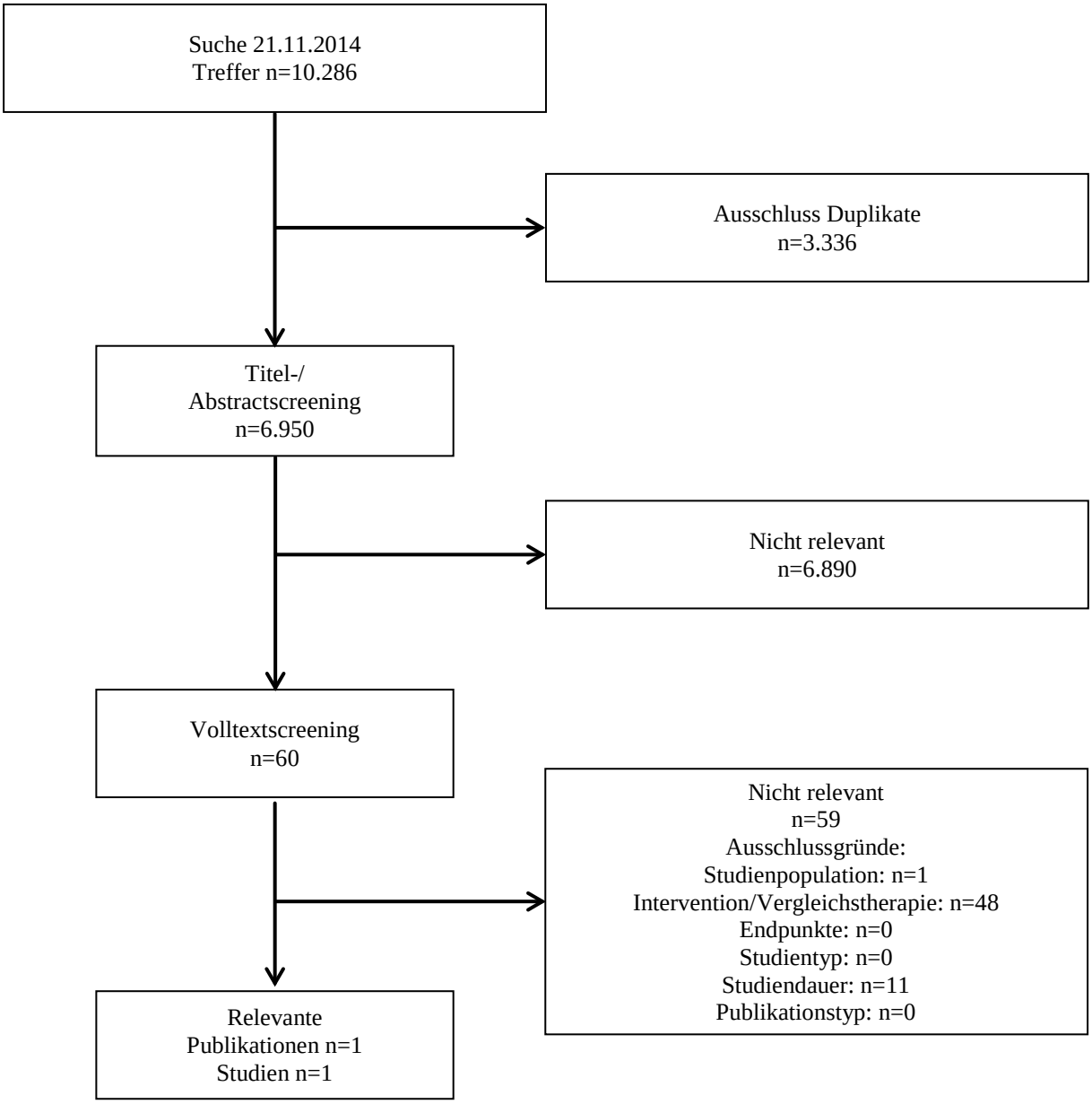


Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 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 4-74) 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-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 4-76: 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-GBDB AWARD-2 NCT01075282, 2009-014803-30	clinicaltrials.gov (76) EU-CTR (77)	ja	nein	abgeschlossen
LAPTOP (Janka 2005) NCT00783744	clinicaltrials.gov (86) ICTRP (87)	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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-76 wird zum Zeitpunkt 21.11.2014 abgebildet.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2und 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 4-77: 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-GBDB AWARD-2	ja	ja	nein	ja (78)	clinicaltrials.gov ja (76) EU-CTR ja (77)	nein
placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)*						
LAPTOP (Janka 2005)	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov ja (86) ICTRP ja (87)	ja (2)

***** eine direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht nicht zur Verfügung, daher wird ein indirekter Vergleich herangezogen.
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.

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 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-GBDB (AWARD-2)	RCT, Phase III, *open-label*, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch (in 87 Studienzentren in 20 Ländern)	T2DM Patienten, die mit 1, 2 oder 3 OAM von denen mindestens eines Metformin oder Glimepirid in der minimal benötigten Dosis Met (1.500 mg/Tag) und Glim (4 mg/Tag) sein musste, behandelt wurden, die entweder eine O-AM-Monotherapie (s.o.) erhielten und einen HbA_{1c}-Wert -Wert ≥ 7 % und ≤ 11 % hatten oder eine orale Kombinationstherapie erhielten und einen HbA_{1c}-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % hatten.	<u>Randomisiert:</u> Gesamt: n = 810 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 272 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 273 Interventionsgruppe Glar: n = 262	*Lead-in* Phase, 10 Wochen Behandlungsphase, 52 Wochen Verlängerte Behandlungsphase, 78 Wochen *Follow-up* Phase, 4 Wochen	International (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Kanada, Korea, Kroatien, Mexico, Polen, Rumänien, Schweden, Slowakische Republik, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn) 05/2010 – 11/2012	**Primärer Endpunkt:** HbA_{1c}-Wert-Änderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert **Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:** Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}– *Composite Endpoints* Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI) 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**
LAPTOP (Janka 2005)	RCT, Phase III, *open-label*, aktivkontrolliert, multizentrisch (in 66 Studienzentren in 11 Ländern)	T2DM Patienten, die durch die Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen.	Randomisiert: Gesamt: n = 371	Behandlungsphase, 24 Wochen	Europa (Österreich, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz und Vereinigtes Königreich) 12/2001 – 08/2003	**Primärer Endpunkt:** HbA_{1c}-Wert –Änderung zum Ausgangswert zum Zeitpunkt Woche 24 **Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:** Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert Hypoglykämien *8-Point Self-Monitoring of Blood Glucose* (SMBG) Veränderung der Nüchternblutglukose (FBG) Gewichtszunahme Unerwünschte Ereignisse Sicherheit/Nebenwirkungen

* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse.

BMI: Body Mass Index, Dula: Dulaglutid, etc.: et cetera; FBG: *Fasting Blood Glucose*; FSG: *Fasting Serum Glucose*, ggf.: gegebenenfalls; Glar: Glargin, Glim: Glimepirid, HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, Met: Metformin, OAM: oral antihyperglycemic medication, RCT*: Randomized Clinical Trial;* SMBG: *Self-Monitoring of Blood Glucose*, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus, z. B.: zum Beispiel

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dula**	**Glar**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
H9X-MC-GBDB (AWARD-2)	Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg, 1x wöchentlich, subkutane Injektion + Metformin (≥1.500 mg/Tag) + Glimeipirid (≥4 mg/Tag)	Insulin glargin zieltitriert, 1x täglich, subkutane Injektion + Metformin (≥1.500 mg/Tag) + Glimepirid(≥4 mg/Tag)	<u>*Screening*: V1</u> Patienten wurden angewiesen ihre gewohnte Therapie beizubehalten und insbesondere ihre OAM-Behandlung nicht zu verändern. <u>*Lead-in* Phase, 10 Wochen, von V 2 – 5:</u> Die Patienten wurden angewiesen die OAM Therapie mit Metformin und Glimepirid zu beginnen bzw. fortzuführen. Patienten, die bei V 1 andere Sulfonylharnstoffe erhielten, begannen die Therapie mit dem 50 %-Dosis-Äquivalent von Glimepirid. Patienten die bei V 2 die Metformintherapie begannen, steigerten ihre Dosis stufenweise. Die OAM-Dosierungen wurden stufenweise gesteigert bis zum Erreichen der maximal tolerierten individuellen Dosis, die das Maximum der lokal zugelassenen Dosis nicht übersteigen durfte. Metformin musste dabei mindestens in einer Dosis von 1.500 mg/Tag und Glimepirid in einer Dosis von ≥4 mg/Tag vertragen werden. Bei V 3 mussten stabile Dosierungen erreicht worden sein, die in der verbleibenden *Lead-in*- (Stabilisierung von 6 – 8 Wochen) und den nachfolgenden Studienphasen erhalten blieben. <u>Behandlungsphase, 52 Wochen, von V 5 – 14:</u> Beibehaltung der in der *Lead-in* Phase etablierten OAM Therapie. Dulaglutid bzw. Insulin glargin Injektionen erfolgten erstmals an V 5. Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich subkutan injiziert. Insulin glargin wurde 1x täglich subkutan durch die Patienten selbst injiziert (Die erste Injektion wurde unter Aufsicht des Studienpersonals injiziert). Die Initialdosis betrug 10 IU und wurde innerhalb der ersten 4 Wochen nach V5 in einem Rhythmus von 3 – 4 Tagen basierend auf den Nüchternblutglukosewerten adjustiert. Bis V 8 folgte, falls nötig, eine wöchentliche Dosisanpassung. Nachfolgend und über die gesamte verbleibende Studiendauer (78 Wochen) wurde die Dosis durch die Patienten selbst nach dem folgenden Behandlungsschemata adjustiert: <u>Insulin glargin Behandlungsalgorithmus:</u>

	Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert (bestimmt über die vorangegangenen 3 Tage) ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis gesenkt werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥100 - <120 mg/dL (5,6 – 6,7 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis 0 – 2 Units betragen Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥120 - <140 mg/dL (6,7 – 7,8 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 2 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥140 - <160 mg/dL (7,8 – 8,9 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 4 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥160 - <180 mg/dL (8,9 – 10 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 6 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 8 Units gehoben werden Verlängerte Behandlungsphase, 26 Wochen, von V14 – V16: Beibehaltung der in der Behandlungsphase beschriebenen Therapie. *Follow-up* Phase, 4 Wochen, V17 (LV30) Die Wahl des Behandlungsregimes wurde durch den behandelnden Arzt vorgeschlagen, wobei andere GLP-1 Rezeptor Agonisten als Dulaglutid ausgeschlossen wurden.

Studie	**Glar**	**premixed-Insulin (30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
LAPTOP (Janka 2005)	Glar zieltitriert, 1x täglich, subkutane Injektion + Met (≥ 850 mg/Tag + Glim (3 oder 4 mg/Tag)	*premixed*-Insulin, 2x täglich, zieltitriert	<u>*Screening:*</u> 4 Wochen 3 oder 4 mg Glim + , ≥ 850 mg Met <u>Behandlungsphase:</u> 24 Wochen Glar +Met +Glim: Glar zieltitriert, 1x täglich, subkutane Injektion + Met (≥ 850 mg/Tag) + Glim (3 oder 4 mg/Tag) *premixed*-Insulin: Beendigung von Met und Glim, *premixed*-Insulin, 2x täglich, zieltitriert <u>Insulin Behandlungsalgorithmen:</u> *Startdosierungen*: Insulin glargin und *premixed*-Insulin je 10 Units. *Behandlungszeiten:* Insulin glargin 1x täglich am Morgen; *premixed*-Insulin vor dem Frühstück und vor dem Abendessen. *Dosisanpassungen:* in den ersten acht Wochen wöchentlich, danach zweiwöchentlich. Zielwert der Nüchternserumglukose: 100 mg/dL (5,6 mmol/L) Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 100 - 120 mg/dL sollte die Dosis um 2 Units erhöht werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 120 - 140 mg/dL sollte die Dosis um 4 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 140 - 160 mg/dL sollte die Dosis um 6 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 160 sollte die Dosis um 8 Units gehoben werden

etc.: et cetera; dL: Deziliter; ggf.: gegebenenfalls; GLP-1: *Glucagon-Like-Peptide 1*; IU: *international Unit;*L: Liter; mmol: Millimol; mg: Milligramm; OAM: orale antihyperglykämische Medikation, V: Visite, z. B.: zum Beispiel

Quelle: Studienbericht (78)

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m** **n (%)**	**Ethnizität** **lateinamerikanischer Herkunft/nicht-lateinamerikanischer Herkunft** **n (%)**	**Erkrankungsdauer (Jahre)** **MW (SD)**
H9X-MC-GBDB, AWARD-2					
Dulaglutid (0,75 mg)°	272	56,56 (9,27)	136 (50,0)/136 (50,0)	96 (35,3)/176 (64,7)	9,28 (5,93)
Dulaglutid (1,5 mg)°	273	56,24 (9,76)	129 (47,3)/144 (52,7)	98 (35,9)/175 (64,1)	9,13 (6,22)
Insulin glargin°	262	57,21 (9,38)	128 (48,9)/134 (51,1)	97 (37,0)/165 (63,0)	8,87 (5,98)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)					
Dulaglutid (0,75 mg)°	84	57,28 (9,14)	38 (45,2)/46 (54,8)	11 (13,1)/ 73 (86,9)	10,72 (6,69)
Dulaglutid (1,5 mg)°	79	58,23 (9,55)	36 (45,6)/43 (54,4)	3 (3,8)/ 76 (96,2)	10,04 (6,88)
Insulin glargin°	89	58,16 (8,17)	41 (46,1)/48 (53,9)	10 (11,2)/ 79 (88,8)	9,36 (5,36)
LAPTOP (Janka 2005)					
Insulin glargin°	177	60,9 (8,7)	(61)/(39)	k. A.	9,9 (7,3)
premixed-Insulin*	187	60,4 (9,1)	(57)/(43)	k. A.	9,9 (6,4)

° + Metformin + Glimepirid

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}- Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag, um somit die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander anzunähern.

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

k. A.: keine Angaben, m: männlich, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; w: weiblich

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.1, *post-hoc* Analyse (35) Tabelle 2.7.2.1, Janka 2005 (2)

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie **Gruppe**	**N**	**Abstammung**				
		indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas n (%)	asiatisch n (%)	afroamerikanisch n (%)	Sonstige n (%)	kaukasisch n (%)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2						
Dulaglutid (0,75 mg)°	272	31 (11,4)	46 (16,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	193 (71,0)
Dulaglutid (1,5 mg)°	273	29 (10,6)	48 (17,6)	1 (0,4)	2 (0,7)	193 (70,7)
Insulin glargin°	262	29 (11,1)	43 (16,4)	2 (0,8)	4 (1,5)	184 (70,2)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse)#						
Dulaglutid (0,75 mg)°	84	4 (4,8)	18 (21,4)	-	0 (0,0)	62 (73,8)
Dulaglutid (1,5 mg)°	79	0 (0,0)	27 (34,2)	-	1 (1,3)	51 (64,6)
Insulin glargin°	89	1 (1,1)	30 (33,7)	-	0 (0,0)	58 (65,2)
LAPTOP (Janka 2005)						
Insulin glargin°	177	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
premixed-Insulin*	187	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

° + Metformin + Glimepirid

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}- Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag, um somit die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander anzunähern.

* 30 Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

k. A.: keine Angaben

Quelle: Studienbericht (78) GBDB.11.1, *post-hoc* Analysen (35) Tabelle 2.7.2.1, Janka 2005 (2)

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie **Gruppe**	**N**	**Kardiovaskuläres Risiko**					
		Hypertension nein/ja n (%)	Dyslipidämie nein/ja n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen nein/ja n (%)	HbA_{1c}-Wert (%) MW (SD)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m²) MW (SD)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2							
Dulaglutid (0,75 mg)°	207	75 (36,2)/132 (63,8)	106 (51,2)/101 (48,8)	188 (90,8)/19 (9,2)	8,13 (0,98)	86,18 (18,15)	31,51 (5,41)
Dulaglutid (1,5 mg)°	211	82 (38,9)/129 (61,1)	101 (47,9)/110 (52,1)	193 (91,5)/18 (8,5)	8,18 (1,03)	85,13 (17,9)	31,23 (5,21)
Insulin glargin°	208	84 (40,4)/124 (59,6)	87 (41,8)/121 (58,2)	183 (88)/25 (12)	8,10 (0,95)	87,66 (19,62)	31,91(5,76)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse)#							
Dulaglutid (0,75 mg)°	84	n. b.	n. b.	n. b.	8,57 (0,70)	80,76 (15,66)	29,27 (3,65)
Dulaglutid (1,5 mg)°	79	n. b.	n. b.	n. b.	8,51 (0,62)	80,94 (14,38)	29,32 (3.40)
Insulin glargin°	89	n. b.	n. b.	n. b.	8,41 (0,69)	79,34 (15,55)	29,96 (3,76)
LAPTOP (Janka 2005)							
Insulin glargin°	177	k.A	k.A	k.A	8,85 (0,98)	85,1 (14,7)	29,5 (3,6)
premixed-Insulin*	187	k.A	k.A	k.A	8,83 (0,87)	84,6 (14,2)	29,6 (3,6)

° + Metformin + Glimepirid

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag, um somit die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander anzunähern.

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

BMI: *Body Mass Index*; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben, kg: Kilogramm, m: Meter, MW: Mittelwert, n. b.: nicht berechnet, SD: Standardabweichung,

Quelle: Studienbericht (35) Tabelle GBDB.11.1, GBDB.14.14., *post-hoc* Analysen (35) Tabelle 2.7.2.1, Janka 2005 (2)

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV)

Studie **Gruppe**	**N**	**Begleitmedikation** 1 OAM/≥ 2 OAM n (%)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2		
Dulaglutid (0,75 mg)°	272	42 (15,4)/230 (84,6)
Dulaglutid (1,5 mg)°	273	45 (16,5)/228 (83,5)
Insulin glargin°	262	41 (15,6)/221 (84,4)
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)		
Dulaglutid (0,75 mg)°	84	8 (9,5)/76 (90,5)
Dulaglutid (1,5 mg)°	79	6 /7,6)/73 (92,4)
Insulin glargin°	89	7 (7,9)/82 (92,1)
LAPTOP (Janka 2005)		
Insulin glargin°	177	0 (0)/177 (100)
premixed-Insulin*	187	0 (0)/187 (100)

° + Metformin + Glimepirid

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag, um somit die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander anzunähern.

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

OAM: orale antihyperglykämische Medikation

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.1, *post-hoc* Analysen (35) Tabelle 2.7.2.1, Janka 2005 (2)

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 und Glimepirid gegenüber Metformin und Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam (1) als zweckmäßiger Vergleichstherapie, wurde aufgrund der Abwesenheit direkter Evidenz ein indirekter Vergleich herangezogen.

Bei beiden in die Bewertung eingehenden Studien (AWARD-2 und LAPTOP (Janka 2005)) handelt es sich um randomisierte, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign, *open-label* zum aktiven Komparator. Die Randomisierung wurde durch ein *Interactive Voice Response Systems* (AWARD-2) bzw. mit Hilfe eines *Randomization Schedule* (Janka 2005) durchgeführt.

Die Studie AWARD-2 ist eine (1:1:1)-randomisierte, ambulant durchgeführte, 78-wöchige Phase-III-Studie. Der Vergleichsarm (Insulin glargin) war *open-label* und die Interventionsarme (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) waren bezüglich der Dosierung doppelt verblindet. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid in der Kombination mit Metformin und Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin in der Kombination mit Metformin und Glimepirid. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) (LAPTOP) ist eine (1:1)-randomisierte *open-label* Studie, in der Insulin glargin in der Kombination mit Metformin und Glimepirid mit der Intervention *premixed*-Insulin (30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit verglichen wurde.

In die Studie AWARD-2 wurden erwachsene Patienten mit T2DM eingeschlossen (≥ 18 Jahre), die trotz einer Therapie mit einem, zwei oder drei oralen antihyperglykämischen Medikamenten (OAM) (von denen wenigstens eines Metformin oder ein Sulfonylharnstoff sein musste), zusammen mit Diät und Bewegung keine ausreichende Blutglukosekontrolle gemessen am HbA_{1c}-Wert aufwiesen. Dabei war der HbA_{1c}-Wert der Patienten ≥ 7 % und ≤ 11 % während des Screenings, sofern sie ein OAM erhielten und ≥ 7 % und ≤ 10 %, sofern sie zwei oder drei OAM erhielten. Als weitere Einschlusskriterien galten ein stabiles Körpergewicht (± 5 %) für wenigstens drei Monate und ein *Body Mass Index* (BMI) ≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2.

In die Studie Janka 2005 wurden erwachsene Patienten mit T2DM (35 – 75Jahre) eingeschlossen, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Basierend auf dem entsprechenden Einschlusskriterium sollte der HbA_{1c}-Wert der Patienten ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %, der Nüchternblutglukosewert ≥ 120 mg/dL (≥ 6,7 mmol/L) sein. Ein BMI ≤ 35 kg/m^2 galt weiterhin als Einschlusskriterium.

Die Studie AWARD-2 gliederte sich, nach der Patientenselektion (*Screening*, Visite 1), in vier Studienphasen: Eine 10-wöchige *Lead-in* Phase, eine 52-wöchige Behandlungsphase, eine 26-wöchige verlängerte Behandlungsphase und eine 4-wöchige *Follow-Up* Phase. Beim *Screening* wurden die Patienten hinsichtlich der Einschlusskriterien selektiert. Die Patienten wurden angewiesen ihre Behandlung mit OAM nicht zu verändern. In der *Lead-in* Phase wurden alle Patienten auf die maximal verträgliche Glimepirid- (≥ 4 mg) und Metformindosierung (≥ 1.500 mg) eingestellt. Die *Follow-Up* Phase diente der Erhebung der Sicherheit nach Absetzen der Studienmedikation. Insgesamt wurden 810 Patienten mit T2DM in die drei Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: 272/273, Insulin glargin: 262 Patienten, 3 Patienten erhielten keine Medikation). Die Therapie der Patienten setzte sich aus einer einmal wöchentlichen, subkutanen Injektion mit 0,75 mg oder Dulaglutid 1,5 mg bzw. einer einmal täglichen, subkutanen Injektion Insulin glargin (zieltitriert) in Kombination mit Glimepirid (≥ 4 mg) und Metformin (≥ 1.500 mg) zusammen.

Die Studie Janka 2005 hatte eine 24-wöchige Behandlungsphase, die sich an das *Screening* (4 Wochen) anschloss. Alle vorangegangenen Sulfonylharnstoff Medikationen wurden durch 3 oder 4 mg Glimepirid ersetzt und durch ≥ 850 mg Metformin begleitet. Insgesamt wurden 371 Patienten randomisiert (Insulin glargin in der Kombination mit Glimepirid: 177 Patienten, *premixed*-Insulin: 187 Patienten, 7 Patienten erhielten keine Medikation). Die Patienten des Insulin glargin Behandlungsarmes erhielten 3 oder 4 mg Glimepirid und ≥ 850 mg Metformin täglich in Kombination mit einer täglichen subkutanen Injektion Insulin glargin (zieltitriert). Die Patienten des Vergleichsarmes erhielten zweimal täglich *premixed*-Insulin (30 %Normalinsulin/70 % NPH-Insulin), wobei Metformin und Glimepirid nach Abschluss des *Screenings* abgesetzt wurden. In beiden Studien wurde Insulin auf Grundlage gemessener Nüchternglukosewerte titriert („*forced treat-to-target*“). Dabei ergab sich für die Insulin glargin Behandlungsgruppen eine nach Eskalationsschritten/Eskalationsfrequenz, Insulinstartdosis und mittlerer Tagesdosis insgesamt vergleichbare Dosisanpassung. In beiden Studien war das Titrationsziel für die Insulindosierung von Insulin glargin und *premixed*-Insulin ein Nüchternblutglukosewert von 100 mg/dL (Titrationsalgorithmen dargestellt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1und Anhang 4-E).

Zwischen den Studien AWARD-2 und LAPTOP (Janka 2005) waren die meisten demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulation der Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter in der AWARD-2 Studie (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) lag bei 56,56/56,24/57,21 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten innerhalb der Studie LAPTOP (Janka 2005) (Insulin glargin in der Kombination mit Glimepirid/*premixed*-Insulin) von 60,9/60,4 Jahren liegt vernachlässigbar gering über dem Durchschnitt der AWARD-2 Studie. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer betrug in der AWARD-2 Studie 50,0/47,3/48,9 %%, in der Studie LAPTOP (Janka 2005) hingegen 39,0/43,0 %. Auch die Abstammung der Studienteilnehmer war unter den Behandlungsgruppen und zwischen den Studien ausgeglichen. Die meisten Patienten der AWARD-2-Studie waren kaukasischer Abstammung (71,0/70,7/70,2 %), die LAPTOP (Janka 2005)-Studie wurde in Studienzentren innerhalb Europas durchgeführt. Die Patienten der Behandlungsgruppen waren unterschiedlich lang erkrankt: 9,28/9,13/8,87 Jahre in der Studie AWARD-2 und 9,9 Jahre in beiden Behandlungsarmen der LAPTOP (Janka 2005)-Studie. Der mittlere HbA_{1c}-Wert-Ausgangswert von 8,13/8,18/8,10 % der AWARD-2-Studie lag unter dem der LAPTOP (Janka 2005)-Studie (8,85/8,83 %). Das mittlere Körpergewicht war zwischen den Studien vergleichbar (86,18/85,13/87,66 kg in AWARD-2 vs. 85,1/84,6 kg in LAPTOP (Janka 2005)). Der mittlere BMI lag für die AWARD-2 Studie bei 31,51/31,23/31,91 kg/m² und war damit geringfügig gegenüber dem mittleren BMI der LAPTOP (Janka 2005)-Studie (29,5/29,6 kg/m²) erhöht.

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

Primärer Endpunkt der Studien AWARD-2 und Janka 2005 war die absolute Veränderung des HbA_{1c}-Wert zwischen Studienbeginn und Woche 52 (AWARD-2) bzw. Woche 24 (LAPTOP (Janka 2005)).

Es wurden daher die folgenden in beiden Studien beschriebenen Endpunkte zum Zeitpunkt Woche 26 (AWARD-2) bzw. Woche 24 (LAPTOP (Janka 2005)) berücksichtigt:

Morbidität

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

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
  - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen untereinander zu schaffen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen vorgenommen:

Sensitivitätsanalyse 1 basierte auf einer Subpopulation von AWARD-2, welche die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005) erfüllte und umfasste nur diejenigen Patienten, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27):

- Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre
- BMI ≤ 35 kg/m²,
- HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 %
- Glimepirid Dosis ≤ 6 mg/Tag.

Sensitivitätsanalyse 2 basierte auf derselben Subpopulation von AWARD-2 wie oben beschrieben, zusammen mit einem „*matching adjusted*“ indirekten Vergleich nach Signorovitch 2010.

In den Sensitivitätsanalysen wurden die nachfolgenden Endpunkte untersucht:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA_{1c}-Wert
  - Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert
  - Veränderungen des Körpergewichtes

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
  - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.

Die Studienpopulation in beiden Studien AWARD-2 und LAPTOP (Janka 2005) entspricht sowohl in den demografischen sowie krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Zielpopulation - Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland.

Die aktuelle DEGS1-Studie des Robert Koch-Instituts, die die Diabetesprävalenz repräsentativ für Deutschland von Personen zwischen 18 und 79 Jahren erhoben hat, zeigt eine Prävalenz von 7,2 % in der Bevölkerung (7,0 % bei Männern, 7,4 % bei Frauen), dies entspricht in etwa 4,6 Millionen Einwohnern (80). 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 (81). 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 (7). Selbst bei Vorliegen eines deutlich pathologischen Blutglukoseprofils werden Symptome der Hyperglykämie oft nicht wahrgenommen. Der Manifestationsgipfel der Erkankung 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 %) (82). Begleiterkrankungen bzw. Komplikationen liegen oft bereits bei Diagnose eines Typ 2 Diabetes vor.

Aufgrund dieser Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass die in der Studie AWARD-2 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
H9X-MC-GBDB AWARD-2	ja	ja	nein*	nein*	ja	ja	hoch
LAPTOP (Janka 2005)	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.
Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (76); Registerbericht (86); Janka 2005 (2)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, parallele, aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 78-wöchige Phase-III-Studie.

Eingeschriebene Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) zentral und unabhängig. Der Vergleichsarm mit Insulin glargin war basierend auf der Titrationsnotwendigkeit und insbesondere unter Aspekten der Patientensicherheit *open-label* während die Dulaglutid Interventionsarme doppelt verblindet waren. Zur Gewährleistung der Verblindung des Patienten und des Behandlers diente eine identische Studienmedikation (klare Flüssigkeit in identischen Spritzen, identische Medikation mit Lot-Nummern). Weiterhin war direkt in die Studie involviertes Personal bezüglich jeglicher Postrandomisierung der Wirksamkeitsdaten verblindet.

Aufgrund des *open-label* (vs. aktive Vergleichssubstanz) Design wird das Verzerrungspotential der Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Eine Verblindung der Studienteilnehmer und Prüfärzte war aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeitpunkte, der Applikationsarten, aber insbesondere auch wegen der notwendigen Zieltitration und basierend auf Aspekten der Patientensicherheit hinsichtlich einer Dosisreduktion bei Hypoglykämien ethisch nicht zulässig und praktisch nicht durchführbar. Das aus diesen Gründen erforderliche offene Studiendesign führt daher methodenimmanent zu einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene.

Abgesehen von dem offenen Studiendesign sprechen aber keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, die verblindete Labordatenerhebung in einem Zentrallabor wo möglich sowie die ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und die Abwesenheit sonstiger Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, unterstreichen die hohe methodische Qualität der erhobenen Daten.

Gestützt 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 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.

Bei der Studie LAPTOP (Janka 2005) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, parallele, aktivkontrollierte, ambulant durchgeführte, 24-wöchige Phase-III-Studie.

Eingeschriebene Patienten bekamen eine Patientennummer und wurden unter Verwendung eines *Randomization Schedule* in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) zentral und unabhängig. Die Behandlungsarme waren nicht verblindet (*open-label*).

Da keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen stattfand, zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien vorgenommen wurden und nur der Registereintrag, sowie eine Publikation zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie	**Mortalität***	**Morbidität**					
		Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert#	Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*##	Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI	Kardiovaskuläre Morbidität**	Zerebrovaskuläre Morbidität**	vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität**
H9X-MC-GBDB AWARD-2	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
LAPTOP (Janka 2005)	nein	ja	nein	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, vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität waren nicht als Endpunkt vorgesehen, wurden allerdings im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse ausgewertet.

Die Veränderung des HbA_{1c} wurde im Zusammenhang mit dem Anteil der Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7$ % und dem Anteil der Patienten mit $HbA_{1c} \leq 6{,}5$ % interpretiert. Darüber hinaus wurden Studienabbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit („*lack of efficacy*“) analysiert.

Das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 7 wurde im Zusammenhang mit Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen interpretiert.

BMI: *Body Mass Index*; FSG: *Fasting Serum Glucose* (Nüchternserumglukose); HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; 8-point SMBG: 8-point *Self-Monitoring of Blood Glucose* (8-Punkt Blutglukoseselbstkontrolle)

Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (87); Janka 2005 (2)

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**			**Sicherheit/Nebenwirkungen***
	EQ-5D	APPADL/IW-SP	LBSS	
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	ja	ja	ja	ja
LAPTOP (Janka 2005)	nein	nein	nein	ja

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

APPADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*; EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*;

Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (87); Janka 2005 (2)

Tabelle 4-87: Überblick über indirekte Vergleiche

Anzahl Studien	Studie	Intervention Dulaglutid + Glimepirid + Metformin	Brückenkomparator Insulin glargin + Glimepirid + Metformin	ZVT *premixed*-Insulin*
1	**H9X-MC-GBDF AWARD-2**	●	●	
1	**LAPTOP (Janka 2005)**		●	●

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin
Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (87); Janka 2005 (2)

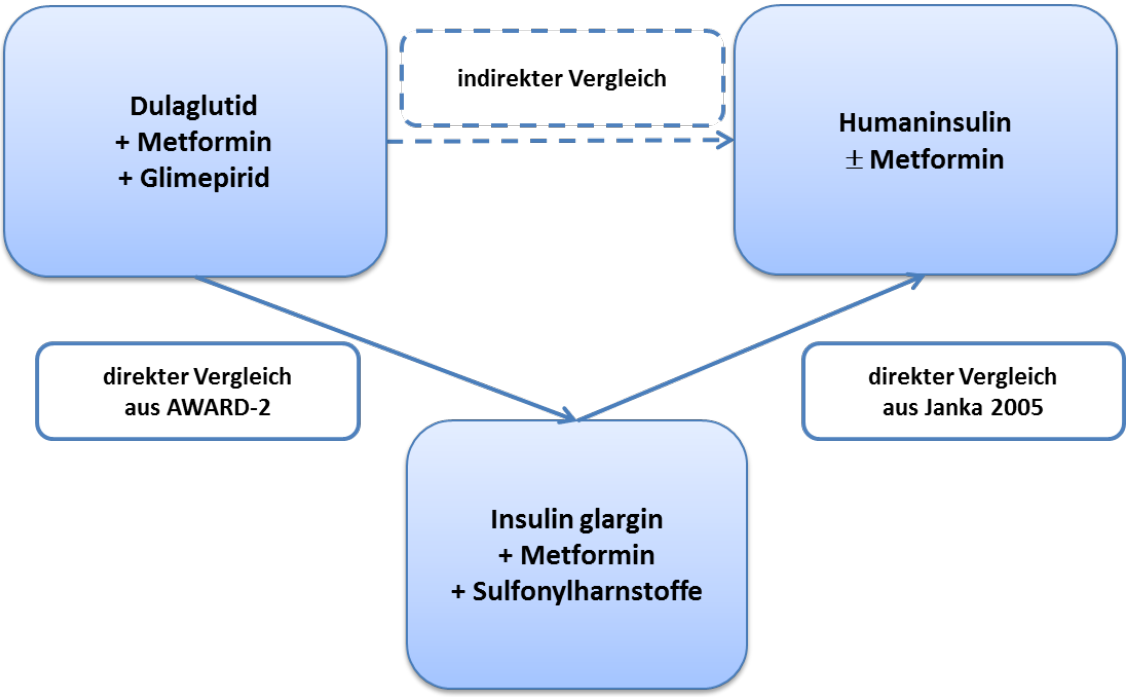


Abbildung 4-16: Überblick der Netzwerkstruktur für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator „Insulin glargin + Glimepirid + Metformin“ – Woche 26 (bzw. Woche 24)

Danach ergibt sich für die Studie AWARD-2 über den Brückenkomparator „Insulin glargin + Glimepirid + Metformin“ ein möglicher indirekter Vergleiche zur ZVT „Humaninsulin ± Metformin“. Der indirekte Vergleich führt über die Studie LAPTOP (Janka 2005).

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 den indirekten Vergleich herangezogen wurden – „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert“

Anzahl Studien	Studie	Intervention Dulaglutid + Glimepirid + Metformin	Brückenkomparator Insulin glargin + Glimepirid + Metformin	ZVT *premixed*-Insulin*
1	**H9X-MC-GBDF AWARD-2**	●	●	
1	**LAPTOP (Janka 2005)**		●	●

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (87); Janka 2005 (2)

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 4-16 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-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V5, 26 Wochen (LOCF) • Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert: anhand der absoluten Änderung des HbA_{1c}-Wert (in %) von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA_{1c}-Wert-Messung war Visite 5) bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Die HbA_{1c}-Werte wurde für alle Studienteilnehmer verblindet in einem Zentrallabor bestimmt. • Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %
LAPTOP (Janka 2005)	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten, 24 Wochen • Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert: anhand der absoluten Änderung des HbA_{1c}-Wert (in %) von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt. • Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %
HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; 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 4-91: 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-GBDB AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
LAPTOP (Janka 2005)	hoch	nein	nein	nein	nein	hoch
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher aus folgenden Gründen als niedrig eingestuft.

- Die Veränderung des objektiv gemessenen Laborwerts des HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. Da das HbA_{1c}-Wert das Ausmaß der „Langzeit-"Blutglukosekontrolle reflektiert, ist dieser Laborwert nicht sehr von einzelnen Blutglukosewerten abhängig.

- 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 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. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Für die Studie Janka 2005 wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Die Behandlungsarme waren nicht verblindet darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (LAPTOP (Janka 2005)) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272**			**Insulin glargin°, N = 262**			
Ausgangswert	272/273	8,13 (0,98)/8,18 (1,03)	-	262	8,10 (0,95)	-	-
26 Wochen	266/263	7,24 (0,97)/7,00 (0,94)	-0,89 (0,05)/ -1,16 (0,06)	258	7,48 (0,95)	-0,65 (0,06);	-0,24 [-0,38;-0,10]; < 0,001/ -0,51 [-0,65, -0,37]; < 0,001
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)							
Ausgangswert	84/79	8,57 (0,70)/8,51 (0,62)	-	89	8,41 (0,69)	-	-
26 Wochen	80/78	7,64 (0,96)/7,11 (0,88)	-0,92 (0,11)/-1,45 (0,12)	88	7,71 (0,83)	-0,81 (0,11)	-0,10 [-0,35; 0,14]; 0,408/ -0,63 [-0,88; -0,39]; < 0,001
LAPTOP (Janka 2005)	***premixed*-Insulin*, N = 187**			**Insulin glargin°, N = 177**			
Ausgangswert	187	8,83 (0,87)	-	177	8,85 (0,95)	-	-
24 Wochen	187	7,49 (1,09)	-1,31 (0,07)	177	7,15 (0,90)	-1,64 (0,07)	0,33 [0,14; 0,52]; 0,0008

° + Metformin + Glimepirid.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.

KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.6., Registerbericht (86), Janka 2005 (2); *post-hoc* Analysen (35) Tabelle 2.7.2.2.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 %“ 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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272**		**Insu-lin glargin°, N = 262**				
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %							
26 Wochen	266/263	122 (45,9)/153 (58,2)	258	84 (32,6)	1,755 [1,231; 2,503]; 0,002/ 2,881 [2,015 4,120]; < 0,001	1,409 [1,132; 1,753]; 0,002/ 1,787 [1,458; 2,190]; < 0,001	0,133 [0,050; 0,216]; 0,002/ 0,256 [0,174; 0,339]; < 0,001
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % (Sensitivitätsanalyse#)							
26 Wochen	80/78	23 (28,8)/43 (55,1)	88	17 (19,3)	1,685 [0,823; 3,453]; 0,153/ 5,131 [2,568; 10,253];< 0,001	1,488 [0,860; 2,577];0,153/ 2,854 [1,781; 4,573]; < 0,001	0,094 [-0,047; 0,235];0,211/ 0,358 [0,208; 0,508]; < 0,001
LAPTOP (Janka 2005)	***premixed*-Insulin*, N = 187**		**Insulin glargin°, N = 177**				
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7 %							
24 Wochen	187	(39,0)	177	(49,4)	0,662 [0,437; 1,004]; 0,052	0,794 [0,629; 1,003]; 0,052	-0,101 [-0,203; 0,000]; 0,051

° + Metformin + Glimepirid

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin.

ARD: absolute Risikoreduktion; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.7., Registerbericht (86); Janka 2005 (2), Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 7 % bzw. ≤ 7 %

In der Studie AWARD-2 sank der mittlere HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen um 0,89 % unter Dulaglutid 0,75 mg, um 1,16 % unter Dulaglutid 1,5 mg und um 0,65 % im Insulin glargin Vergleichsarm. Die Mittelwertsdifferenz zwischen Dulaglutid 0,75 mg und dem Vergleichsarm betrug -0,24 % und -0,51 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 45,9 % unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 58,2 % unter Dulaglutid 1,5 mg. Im Insulin glargin Vergleichsarm erreichten 32,6 % den definierten HbA_{1c}-Zielwert. Es ergab sich ein OR von 1,76/2,89 zu Gunsten von Dulaglutid.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf einer Subpopulation von AWARD-2 vorgenommen. Die dargestellte Subpopulation erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005) und umfasste nur diejenigen Patienten, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27):

- Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre
- BMI ≤ 35 kg/m²,
- HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 %
- Glimepirid Dosis ≤ 6 mg/Tag.

In dieser Subpopulation sank der mittlere HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen um 0,92 % unter Dulaglutid 0,75 mg und um 1,45 % unter Dulaglutid 1,5 mg, während die Behandlung durch Insulin glargin in einer Reduktion um 0,81 % resultierte. Die Mittelwertsdifferenz zwischen Dulaglutid 0,75 mg und dem Vergleichsarm betrug -0,10 % und -0,63 % zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Vergleichsarm.

In der Studie AWARD-2 wurde das Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes < 7 % der Patienten berücksichtigt, während dieser Zielwert in der Studie LAPTOP (Janka 2005) bei ≤ 7 % lag. Für den primären indirekten Vergleich wurden diese Endpunkte miteinander verglichen. In den dazugehörigen Sensitivitätsanalysen wurde die Problematik der unterschiedlich definierten Zielwerte adressiert, sodass auch innerhalb der Studie AWARD-2 die Patienten ausgewertet wurden, welche einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten. Deshalb wird nachfolgend für die Subpopulation der Studie AWARD-2 das Erreichen eines HbA_{1c}-Zielwertes von ≤ 7 % dargestellt.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 28,8 % unter Dulaglutid 0,75 mg und bei 55,1 % unter Dulaglutid 1,5 mg. Im Insulin glargin Vergleichsarm erreichten 19,3 % den HbA_{1c}-Wert. Es ergab sich ein OR von 1,68/5,13 zu Gunsten von Dulaglutid.

In der Studie LAPTOP (Janka 2005) sank der mittlere HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 24 Wochen um 1,31 % im *premixed*-Insulin Studienarm und um 1,64 % im Insulin glargin Studienarm. Die Mittelwertsdifferenz zwischen den Studienarmen betrug 0,33 %. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 24 Wochen bei 39,0 % im *premixed*-Insulin Studienarm und bei 49,4 % im Insulin glargin Studienarm. Es ergab sich ein OR von 0,66 zu Ungunsten von *premixed*-Insulin.

Zusammenfassung der Ergebnisse Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 7 % bzw. ≤ 7 %

In der Studie AWARD-2 ergab sich für die Behandlung mit Dulaglutid (beide Dosierungen), sowohl in Hinblick auf die Änderung des HbA_{1c}-Wert, als auch auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Therapie mit Insulin glargin.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurden, ergab sich ein numerischer Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin, sowohl in Hinblick auf die Änderung des HbA_{1c}-Wert, als auch auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten.

In der Studie LAPTOP (Janka 2005) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber *premixed*-Insulin sowohl in Hinblick auf die Änderung des HbA_{1c}-Wert als auch auf den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten.

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“ lag nur eine Studie des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid *(Trulicity®)* und nur eine Studie zur ZVT *Humaninsulin* ± *Metformin* vor. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt HbA_{1c}-Wert dargestellt.

Es wurde jeweils nur eine einzelne Studie für Dulaglutid und für die ZVT Metformin plus Humaninsulin identifiziert, sodass keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Poolung) vorgenommen werden konnte.

Tabelle 4-94: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen			
AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)			
Dulaglutid vs. *pre-mixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,57 [-0,81; -0,33]; < 0,0001
	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,84 [-1,09; -0,59]; < 0,0001
AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)– LAPTOP (Janka 2005)			
Dulaglutid vs. *pre-mixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-0,44 [-0,80; -0,08]; 0,0165
	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-0,97 [-1,34; -0,60]; < 0,0001

° + Metformin + Glimepirid.

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; MWD: Mittelwertsdifferenz; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 7 % bzw. ≤ 7 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	aRR [95 %-KI]; p-Wert
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen					
AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,649 [1,533; 4,578]; < 0,001	1,774 [1,288; 2,443]; < 0,001	0,234 [0,103; 0,365]; < 0,001
Dulaglutid vs. *pre-mixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	4,349 [2,513; 7,528]; < 0,001	2,250 [1,651; 3,066]; < 0,001	0,357 [0,226; ,0,488]; < 0,001
Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen					
AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)– LAPTOP (Janka 2005)	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	2,544 [1,110; 5,830]; 0,027	1,874 [1,032; 3,403]; 0,039	0,195 [0,031; 0,360]; 0,020
Dulaglutid vs. *pre-mixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	7,746 [3,454; 17,371]; < 0,001	3,593 [2,123; 6,082]; < 0,001	0,459 [0,288; 0,630]; < 0,001

° + Metformin + Glimepirid.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin.

ARD: absolute Risikoreduktion; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin

Für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung zum Ausgangswert“ ergaben sich im indirekten Vergleich Mittelwertsdifferenzen von -0,57 % bzw. -0,84 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid im Hinblick auf die HbA_{1c}-Reduktion vom Ausgangswert war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert – Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert -Wert von < 7 % bzw. ≤ 7 %“ ergab sich im adjustierten indirekten Vergleich ein OR von 2,65 bzw. 4,35 zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurde, ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung zum Ausgangswert“ Mittelwertsdifferenzen von -0,44% bzw. -0,97 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant. Für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert – Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 7 %“ ergab sich im adjustierten indirekten Vergleich ein OR von 2,54 bzw. 7,75 zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid und die ZVT Humaninsulin ± Metformin erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

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 Veränderung des Körpergewichtes – 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 indirekten Vergleich herangezogen wurden – „Veränderung des Körpergewichtes“

Anzahl Studien	Studie	Intervention Dulaglutid + Glimepirid + Metformin	Brückenkomparator Insulin glargin + Glimepirid + Metformin	ZVT *premixed*-Insulin*
1	**H9X-MC-GBDF AWARD-2**	●	●	
1	**LAPTOP (Janka 2005)**		●	●

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (87); Janka 2005 (2).

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 4-16 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 „Veränderung des Körpergewichtes“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten (V5), 26 Wochen (LOCF) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg).
LAPTOP (Janka 2005)	Erhebungszeitpunkt: 24 Wochen 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 „Veränderung des Körpergewichtes“ 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-GBDB AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
LAPTOP (Janka 2005)	hoch	nein	nein	nein	nein	hoch
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential 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 die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT).
- Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

- Zudem sind Körpergewicht und Körpergröße Messwerte, die frei von Subjektivität erhoben werden können.

Für die Studie LAPTOP (Janka 2005) wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Die Behandlungsarme waren nicht verblindet darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (Janka 2005) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

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 der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderung des Körpergewichtes“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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272**			**Insulin glargin°, N = 262**			
Ausgangswert	270/272	86,4 (18,01)/85,2 (17,81)	-	259	87,6 (19,69)	-	-
26 Wochen	270/272	85,1 (18,13)/83,6 (18,01)	-1,47 (0,20)/-1,82 (0,20)	259	88,9 (20,06)	1,01 (0,2)	-2,48 [-3,03; -1,93]; < 0,001/ -2,83 [-3,38; -2,28]; < 0,001
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)							
Ausgangswert	82/79	81,4 (15,30)/80,9 (14,38)	-	88	79,2 (15,62)	-	-
26 Wochen	82/79	80,0 (15,50)/79,1 (15,11)	-1,27 (0,38)/-1,70 (0,41)	88	79,9 (16,07)	0,85 (0,38)	-2,12 [-2,99; -1,26]; < 0,001/ -2,55 [-3,42; -1,66]; < 0,001
Janka 2005	***premixed*-Insulin*, N = 187**			**Insulin glargin°, N = 177**			
Ausgangswert	187	k. A.	-	177	k. A.	-	-
26 Wochen	187	k. A.	2,1 (40,31)	177	k. A.	1,4 (0,26)	0,7 [-0,08; 1,48]; 0,0824

LOCF-Analysen der ITT-Population

° + Metformin + Glimepirid.

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

k. A.. keine Angaben, KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.11.11; Registerbericht (87); Janka 2005 (2); Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Veränderung des Körpergewichtes

In der Studie AWARD-2 sank das Körpergewicht der Patienten im Mittel zum Zeitpunkt 26 Wochen um 1,47 kg im Dulaglutid 0,75 mg Studienarm, um 1,82 kg im Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und erhöhte sich im Insulin glargin Vergleichsarm im Mittel um 1,01 kg. Die Mittelwertsdifferenz zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm und dem Vergleichsarm betrug -2,48 kg und -2,83 kg zwischen dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und dem Vergleichsarm.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf einer Subpopulation von AWARD-2 vorgenommen. Die dargestellte Subpopulation erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005) und umfasste nur diejenigen Patienten, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27, 88):

- Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre
- BMI ≤ 35 kg/m²,
- HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 %
- Glimepirid Dosis ≤ 6 mg/Tag.

Innerhalb dieser Subpopulation sank das Körpergewicht der Patienten im Mittel zum Zeitpunkt 26 Wochen um 1,27 kg im Dulaglutid 0,75 mg Studienarm, um 1,70 kg im Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und erhöhte sich im Insulin glargin Vergleichsarm im Mittel um 0,85 kg. Die Mittelwertsdifferenz zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm und dem Vergleichsarm betrug -2,12 kg und -2,55 kg zwischen dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und dem Vergleichsarm.

In der Studie Janka 2005 erhöhte sich das Körpergewicht der Patienten zum Zeitpunkt 24 Wochen im Mittel um 2,1 kg im *premixed*-Insulin Studienarm und um 1,4 kg im Glargin Studienarm. Die Mittelwertsdifferenz zwischen den Studienarmen betrug 0,7 kg.

Zusammenfassung der Ergebnisse Veränderung des Körpergewichtes der Einzelstudien

In der Studie AWARD-2 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber dem Brückenkomparator Insulin glargin hinsichtlich einer mittleren Körpergewichtsreduktion.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurde, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber dem Brückenkomparator Insulin glargin, sodass die Ergebnisse der Gesamtpopulation bestätigt wurden.

In der Studie Janka 2005 ergab sich ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil für den Brückenkomparator.

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 „Gewichtsveränderungen“ lag nur eine Studie des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid *(Trulicity®)* und nur eine Studie zur ZVT *Humaninsulin* ± *Metformin* vor. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt Gewichtsveränderungen dargestellt.

Es wurde jeweils nur eine einzelne Studie für Dulaglutid und für die ZVT Metformin plus Humaninsulin identifiziert, sodass keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Poolung) vorgenommen werden konnte.

Tabelle 4-101: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Veränderung des Körpergewichtes“

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung des Körper¬gewichtes zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen			
AWARD-2 - Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-3,18 [-4,14; -2,22]; < 0,0001
Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,53 [-4,49; -2,57]; < 0,0001
AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)– Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	-2,82 [-4,13; -1,51]; < 0,0001
Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	-3,25 [-4,60; -1,90]; < 0,0001

° + Metformin + Glimepirid.

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz, vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin

Für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich Mittelwertsdifferenzen von -3,18 kg bzw. -3,53 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid hinsichtlich der mittleren Reduktion des Körpergewichts war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurde, ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich Mittelwertsdifferenzen von -2.82 kg bzw. -3,25 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen ebenso statistisch signifikant, sodass die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse für die ITT-Population bestätigt.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid und die ZVT Humaninsulin ± Metformin erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

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 4-102: 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 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Anzahl Studien	Studie	Intervention Dulaglutid + Glimepirid + Metformin	Brückenkomparator Insulin glargin + Glimepirid + Metformin	ZVT *premixed*-Insulin*
1	**H9X-MC-GBDF AWARD-2**	●	●	
1	**Janka 2005**		●	●

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Quelle: Studienbericht (78); Registerbericht (87); Janka 2005 (2).

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 4-16 in Abschnitt 4.3.2.1.3.

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDB, AWARD-2	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis zum Erhebungszeitpunkt. Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose *cut-off*-Werten klassifiziert: • ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) *(26)* Definition 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) ohne nicht-schwere Hypoglykämien. Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE
Janka 2005	Erhebungszeitpunkt: 24 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis zum Erhebungszeitpunkt. Definition Gesamtrate der Hypoglykämien: Alle bestätigten Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), Blutglukosewert < 60 mg/dL (3,3 mmol/L) Erhebungszeitpunkt 24 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE
UEs: unerwünschte Ereignisse	

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 4-105: 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-GBDB AWARD-2	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
Janka 2005	hoch	nein	nein	nein	nein	hoch
* bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Abgesehen vom offenen Studiendesign sprechen bei AWARD-2 keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential 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 die 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 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).

Für die Studie LAPTOP (Janka 2005) wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen erfolgte nicht verblindet. Darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (Janka 2005) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

Ereignisse, die im Rahmen des Endpunkts Sicherheit/Nebenwirkungen aufgetreten und systematisch erfasst wurden, wurden unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der durch MedDRA (Version 15.0) festgelegten Terme gemäß System Organ Class, High Level Term und Preferred Term analysiert (sofern nicht anders beschrieben). Dadurch wurde der durch das Studiendesign bedingten Verzerrung entgegengewirkt. 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 im Studienprotokoll 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.

Für die Studie LAPTOP (Janka 2005) wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen erfolgte nicht verblindet. Darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (Janka 2005) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

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 4-106: Ergebnisse für „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**				
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off:* ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
26 Wochen							
Gesamtrate	272/273	134 (49,3)/135 (49,5)	262	157 (59,9)	0,65 [0,46; 0,92]; 0,0134/ 0,65 [0,46; 0,92]; 0,0150	0,82 [0,70; 0,96]; 0,0134/ 0,83[0,71; 0,96]; 0,0150	-0,11 [-0,19; -0,02]/ -0,10 [-0,19; -0,02]
H9X-MC-GBDB, AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)							
26 Wochen							
Gesamtrate	84/79	22 (26,2)/25 (31,6)	89	28 (31,5)	0,77 [0,40; 1,50]; 0,4463/ 1,01 [0,53; 1,94]; 1,000	0,83 [0,52; 1,33]; 0,4463/ 1,01 [0,64; 1,57]; 1,000	-0,05 [-0,19; 0,08]/ 0,002 [-0,14; 0,14]
Janka 2005	***premixed*-Insulin*, N = 187**		**Insulin glargin°, N = 177**				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off:* < 60 mg/dL (3,3 mmol/L)							
26 Wochen							
Gesamtrate	187	127 (67,9)	177	109 (61,6)	1,32 [0,86; 2,03]; 0,2059	1,10 [0,95; 1,28]; 0,2059	0,06 [-0,03; 0,16]; 0,2059

° + Metformin + Glimepirid.

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

ARD: Risikodifferenz dL: Deziliter, KI: Konfidenzintervall; L: Liter, mg: Milligramm, mmol: Millimol, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko,

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.67.; Registerbericht (87); Janka 2005 (2); Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Hypoglykämien

Zur Erfassung von Hypoglykämien in der ITT-Population wurde in der Studie AWARD-2 ein Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/l) und in der Studie LAPTOP (Janka 2005), von < 60 mg/dL (3,3 mmol/L) verwendet, wobei ersterer der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (*American Diabetes Association*) (26) entspricht. Für die Sensitivitätsanalysen wurde in der entsprechenden Teilpopulation der AWARD-2 Studie der Schwellenwert der LAPTOP (Janka 2005) Studie herangezogen.

In der Studie AWARD-2 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (≤ 70 mg/dL) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 49,3 % bzw. 49,5 % in den Dulaglutid-Studienarmen und bei 59,9 % in dem Insulin glargin Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 0,65 zu Gunsten von Dulaglutid.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf einer Subpopulation von AWARD-2 vorgenommen. Die dargestellte Subpopulation erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005) und umfasste nur diejenigen Patienten, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27, 88):

- Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre
- BMI ≤ 35 kg/m²,
- HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 %
- Glimepirid Dosis ≤ 6 mg/Tag.

In dieser Subpopulation lag der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (< 60 mg/dL) bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 26,2 % bzw. 31,6 % in den Dulaglutid-Studienarmen und bei 31,5 % im Insulin glargin Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 0,77 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 1,01 zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg.

In der Studie Janka 2005 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (< 60 mg/dL) bis zum Zeitpunkt 24 Wochen bei 67,9 % im *premixed*-Insulin Studienarm und bei 61,6 % im Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 1,32 zu Ungunsten von *premixed*-Insulin.

Zusammenfassung der Ergebnisse Hypoglykämien:

In der Studie AWARD-2 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis mit einem Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurde, ergab sich ein numerischer Vorteil für Dulaglutid 0,75 mg und ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid hinsichtlich des Auftretens hypoglykämischer Ereignisse mit einem Schwellenwert von < 60 mg/dL.

In der Studie Janka 2005 ergab sich ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil für den Brückenkomparator hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis (einschließlich schwerer Hypoglykämien) unter Berücksichtigung eines Blutglukose-Schwellenwertes von < 60 mg/dL.

Tabelle 4-107: 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**				
H9X-MC-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Studienabbrüche wegen UEs							
26 Wochen							
Gesamtrate	272/273	4 (1,5)/5 (1,8)	262	4 (1,5)	0,96 [0,24; 3,89]/ 1,20 [0,32; 4,53]	0,96 [0,24; 3,81]/ 1,20 [0,33; 4,42]	-0,00006 [-0,02; 0,02]/ 0,003 [-0,02; 0,02]
Studienabbrüche wegen UEs (Sensitivitätsanalyse#)							
26 Wochen							
Gesamtrate	84/79	2 (2,4)/0 (0,0)	89	1 (1,1)	2,15 [0,11; 1,28,04]; /0,6120 n. b.	2,12 [0,20; 22,94];/ 0,6120 n. b.	0,01 [-0,14; 01,6]/ -0,01 [-0,16; 0,14]; 1,000
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE							
26 Wochen							
Gesamtrate	272/273	146 (53,7)/160 (58,6)	262	137 (52,3)	1,06 [0,753; 1,485]; 0,749/ 1,29 [0,918; 1,818]; 0,142	1,03 [0,875; 1,204]; 0,749/ 1,12 [0,962, 1,306]; 0,142	0,01 [-0,071; 0,099]; 0,748/ 0,06 [-0,021; 0,147]; 0,141
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE (Sensitivitätsanalyse#)							
26 Wochen							
Gesamtrate	84/79	44 (52,4)/50 (63,3)	89	44 (49,4)	1,125 [0,619; 2,043]; 0,700/ 1,763 [0,950; 3,271]; 0,072	1,060 [0,791; 1,420]; 0,700/ 1,280 [0,978; 1,675]; 0,072	0,029 [-0,131; 0,190]; 0,814/ 0,139 [-0,022; 0,299]; 0,095
Janka 2005	***premixed*-Insulin*, N = 187**		**Insulin glargin°, N = 177**				
Studienabbrüche wegen UEs							
26 Wochen							
Gesamtrate	187	6 (3,2)	177	1 (0,5)	5,83 [0,70; 48, 96];	5,68 [0,69; 46,70];	0,03 [-0,001; 0,05];

	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-GBDB AWARD-2	**Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg)°, N = 272/273**		**Insulin glargin°, N = 262**				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE							
26 Wochen							
Gesamtrate	187	92 (48,7)	177	89 (50,3)	0,96 [0,635; 1,444]; 0,836	0,98 [0,796; 1,203]; 0,836	-0,01 [-0,114; 0,092]

° + Metformin + Glimepirid.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko, UEs: unerwünschte Ereignisse

Quelle: Studienbericht (78) Tabelle GBDB.14.56.; Registerbericht (87); Janka 2005 (2); Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse; Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Sicherheit/Nebenwirkungen

In der Studie AWARD-2 lag der Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt 26 Wochen abbrach bei 1,5 % bzw. 1,8 % in den Dulaglutid-Studienarmen und bei 1,5 % in dem Insulin glargin Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 0,96 zu Gunsten der 0,75 mg Dosierung von Dulaglutid und ein OR von 1,20 zu Ungunsten der 1,5 mg Dosierung gegenüber dem Vergleichsarm. Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE lag bei 53,7 % für die 0,75 mg Dosierung, bei 58,6 % für die 1,5 mg Dosierung von Dulaglutid und bei 52,3 % für den Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 1,06 bzw. 1,29 zu Ungunsten von Dulaglutid.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf einer Subpopulation von AWARD-2 vorgenommen. Die dargestellte Subpopulation erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005) und umfasste nur diejenigen Patienten, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27, 88):

- Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre
- BMI ≤ 35 kg/m²,
- HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 %
- Glimepirid Dosis ≤ 6 mg/Tag.

In dieser Subpopulation lag der Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt 26 Wochen abbrach bei 0,0% bzw. 2,4 % in den Dulaglutid-Studienarmen und bei 1,1 % im Insulin glargin Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 2,15 zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg. Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE lag bei 52,4 % für die 0,75 mg Dosierung, bei 63,3 % für die 1,5 mg Dosierung von Dulaglutid und bei 49,4 % für den Vergleichsarm. Es ergab sich ein OR von 1,13 bzw. 1,76 zu Ungunsten von Dulaglutid.

In der Studie Janka 2005 lag der Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt 24 Wochen abbrach bei 3,2 % im *premixed*-Insulin Studienarm und bei 0,5 % im Studienarm Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid . Es ergab sich ein OR von 5,83 zu Ungunsten von *premixed*-Insulin. Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE lag bei 48,7 % im *premixed*-Insulin Studienarm und bei 50,3 % im Glargin Studienarm. Es ergab sich ein OR von 0,96 zu Ungunsten von Insulin glargin.

Zusammenfassung der Ergebnisse Sicherheit/Nebenwirkungen für die Einzelstudien:

In der Studie AWARD-2 ergab sich ein numerischer Vorteil für die 0,75 mg Dosierung bzw. numerischer Nachteil der 1,5 mg Dosierung von Dulaglutid gegenüber dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in Hinblick den Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt 26 Wochen abbrach. Es ergab sich ein numerischer Vorteil für den Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich kein Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in Hinblick den Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 26 abbrach und ein numerischer Nachteil für Dulaglutid 0,75 mg gegenüber Insulin glargin. Es ergab sich weiterhin ein numerischer Vorteil für den Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE.

In der Studie Janka 2005 ergab sich ein numerischer Vorteil für die Insulin glargin Behandlung in Kombination mit Metformin und Glimepirid im Hinblick auf den Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt 24 Wochen abbrach. Es ergab sich ein numerischer Vorteil von premixed-*Insulin* im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE.

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“ lag nur eine Studie des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid *Trulicity®* und nur eine Studie zur ZVT *Humaninsulin* ± *Metformin* vor. Eine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte daher nicht.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für den Endpunkt Hypoglykämien dargestellt.

Es wurde jeweils nur eine einzelne Studie für Dulaglutid und für die ZVT Metformin plus Humaninsulin identifiziert, sodass keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Poolung) vorgenommen werden konnte.

Tabelle 4-108: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Hypoglykämien“

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	RD [95 %-KI]; p-Wert
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL)					
AWARD-2 – Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,49 [0,28; 0,85]; 0,0116	0,75 [0,60; 0,93]; 0,0083	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,0099
Dulaglutid vs. *pre-mixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,50 [0,29; 0,86]; 0,0125	0,75 [0,60; 0,93]; 0,0091	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,0107
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#) (Schwellenwert < 60 mg/dL)					
AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)– Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,59 [0,27; 1,29]; 0,1836	0,75 [0,46; 1,24]; 0,2666	-0,12 [-0,28; 0,05]; 0,1723
Dulaglutid vs. *pre-mixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,76 [0,35; 1,67]; 0,4993	0,91 [0,57; 1,46]; 0,7021	-0,07 [-0,23; 0,11]; 0,4825

° + Metformin + Glimepirid.

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

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

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin

Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 0,49 zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. 0,50 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurde, ergaben sich im indirekten Vergleich für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (Schwellenwert < 60 mg/dL) ein OR von 0,59 zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. ein OR von 0,76 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen numerisch und erreichte keine statistische Signifikanz, war aber gleichgerichtet zur Analyse für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-109: Ergebnisse des indirekten Vergleiches für „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	Vergleich	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Sicherheit/Nebenwirkungen (Abbrüche wegen UE) bis Woche 26 bzw. 24					
AWARD-2 – Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,17 [0,01; 2,10];0,1651	0,17 [0,01; 2,10]; 0,1670	-0,03 [-0,06; 0,01]; 0,1242
Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	0,21 [0,02; 2,53]; 0,220	0,21 [0,02; 2,52]; 0,220	-0,23 [-0,06; 0,01]; 0,1918
AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)– Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	0,37 [0,01; 9,24]; 0,5436	0,37 [0,02; 8,98]; 0,5436	-0,01 [-0,06; 0,03]; 0,5831
Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	-0,04 [-0,07; -0,002]; 0,0371
Sicherheit/Nebenwirkungen (Patienten mit min. einem UE) nach 26 bzw. 24 Wochen					
AWARD-2 – Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	1,10 [0,648; 1,882]; 0,716	1,05 [0,808; 1,362]; 0,719	0,03 [-0,108; 0,158]; 0,716
Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	1,35 [0,791; 2,303]; 0,272	1,15 [0,886; 1,481]; 0,300	0,07 [-0,059; 0,207]; 0,275
AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse#)– Janka 2005	Insulin glargin°	Dulaglutid 0,75 mg°	1,175 [0,569; 2,425]; 0,663	1,083 [0,757; 1,550]; 0,663	0,040 [-0,141; 0,221]; 0,663
Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	Insulin glargin°	Dulaglutid 1,5 mg°	1,842 [0,877; 3,868]; 0,107	1,308 [0,932; 1,837]; 0,120	0,149 [-0,031; 0,330]; 0,105

° + Metformin + Glimepirid.

* 30 %Normalinsulin/70 %NPH-Insulin.

Die dargestellte Population erfüllte hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag die Einschlusskriterien der Population der Studie LAPTOP (Janka 2005).

ARD: absolute Risikodifferenz; bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko, UEs: unerwünschte Ereignisse; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse; Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Ergebnisbeschreibung für den indirekten Vergleich Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin

Bezogen auf den Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 26 bzw. 24 abbrach, ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 0,17 zu Gunsten des 0,75 mg-Dulaglutid-Studienarms, sowie 0,21 zu Gunsten des 1,5 mg-Dulaglutid-Studienarms im Vergleich mit *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen numerisch. Im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 1,10 bzw. 1,35 zu Ungunsten von Dulaglutid. Der Vorteil für *premixed*-Insulin war in beiden Vergleichen numerisch.

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in den Sensitivitätsanalysen erfasst wurde, ergab sich in Hinblick auf den Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 26 bzw. 24 abbrach im indirekten Vergleich ein OR von 0,37 zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg. Der Vorteil für Dulaglutid war numerisch. In Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 1,18 bzw. 1,84 zu Ungunsten von Dulaglutid. Der Vorteil für *premixed*-Insulin war wie in der Gesamtanalyse in beiden Vergleichen numerisch, aber gleichgerichtet.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Dulaglutid und die ZVT Humaninsulin ± Metformin erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

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.

4.3.2.1.3.3 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 die Janka 2005-Studie keine 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 4-110: 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 4-111: 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 in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: 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.***

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

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 4-113: 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.

4.3.2.3.3.2 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 Kombination mit zwei oralen Antidiabetika wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) (1) benannt.

Da keine direkten Vergleichsstudien vorlagen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid durchgeführt.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde für Dulaglutid die Studie

- H9X-MC-GBDB, AWARD-2

und für Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) die Studie

- LAPTOP (Janka 2005) herangezogen.

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurde, wurden im Hinblick auf die Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* dargestellt. In dieser Studie 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 beiden Studien vergleichbar erhobenen patientenrelevanten Endpunkte operationalisiert, bezüglich des studien- und endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials bewertet und Ergebnisse hierzu dargestellt.

Metaanalysen wurden nicht durchgeführt, da eine RCT die Grundlage der Nutzenbewertung bildete.

Es konnten die folgenden Endpunkte (Vergleich zwischen dem Erhebungszeitpunkt 26 Wochen der Studie AWARD-2 und 24 Wochen der Fremdstudie) berücksichtig werden:

Morbidität

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

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
  - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf einer Subpopulation von AWARD-2 vorgenommen. Die dargestellte Subpopulation erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (Janka 2005) und umfasste nur diejenigen Patienten, die eine Glimepiriddosis von max. 6 mg gemäß deutscher Zulassung erhielten (27):

- Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre
- BMI ≤ 35 kg/m²,
- HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 %
- Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag.

Die Tabelle 4-114 zeigt in der Übersicht die Ergebnisse der indirekten Vergleiche über die Studien hinweg auf Endpunktebene, diese werden im Folgenden näher beschrieben:

Tabelle 4-114: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Indirekter Vergleich **AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)** Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*		
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}	*geringer Zusatznutzen*	*Anhaltspunkt*
Veränderungen des Körpergewichtes	*geringer Zusatznutzen*	*Anhaltspunkt*
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	*geringeres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE	*kein höheres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*
Anteil der Studienabbrüche wegen UE/Tod	*kein höheres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: *versus*

Morbidität

HbA_{1c}-Wert - Blutglukosekontrolle

Für den Endpunkt HbA_{1c}-Wert – Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Änderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert, ergab sich im indirekten Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil beider Dosierungen von Dulaglutid gegenüber der ZVT *premixed*-Insulin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. *premixed*-Insulin: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,57 [-0,81; -0,33]; < 0,0001/-0,84 [-1,09; -0,59]; < 0,0001). Dieses Ergebnis wurde durch einen statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten in den Dulaglutid-Studienarmen, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % erreichten, unterstrichen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. *premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,649 [1,533; 4,578]; < 0,001/4,349 [2,513; 7,528]; < 0,001).

HbA_{1c}-Wert - Blutglukosekontrolle (Sensitivitätsanalyse)

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}-Wert zum Ausgangswert auch für die ausgewählte Subpopulation mit statistischer Signifikanz gezeigt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. *premixed*-Insulin: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,44 [-0,80; -0,08]; 0,0165/-0,97 [-1,34; -0,60]; < 0,0001). Auch innerhalb der Subpopulation, die in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt wurde, erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu *premixed*-Insulin einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. *premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,544 [1,110; 5,830]; 0,027/7,746 [3,454; 17,371]; < 0,001).

Fazit: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Veränderungen des Körpergewichtes

Für den Endpunkt Veränderungen des Körpergewichtes ergab sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber *premixed*-Insulin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. *premixed*-Insulin: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,18 [-4,14; -2,22]; < 0,0001/-3,53 [-4,49; -2,57]; < 0,0001).

Veränderungen des Körpergewichtes (Sensitivitätsanalyse)

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich der statistisch signifikante Vorteil ebenfalls und bestätigte die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die ausgewählte Subpopulation (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/*premixed*-Insulin: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -2,82 [-4,13; -1,51]; < 0,0001/-3,25 [-4,60; -1,90]; < 0,0001).

Fazit: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien (Gesamt):

Für den Endpunkt Hypoglykämien (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich sowohl für Dulaglutid 0,75 mg, als auch für Dulaglutid 1,5 mg ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber *premixed*-Insulin. Beide Dulaglutid-Dosierungen bewirkten während der Behandlung bei statistisch signifikant weniger Patienten das Auftreten von Hypoglykämien (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. *premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,28; 0,85]; 0,0116/0,50 [0,29; 0,86]; 0,0125).

Hypoglykämien (Gesamt) (Sensitivitätsanalyse)

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, ergab sich ein numerischer Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL) gegenüber *premixed*-Insulin. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich das Ergebnis für die gesamte Population in qualitativer Weise (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/*premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,27; 1,29]; 0,1836/0,76 [0,35; 1,67]; 0,4993).

Fazit: Die hohe klinische Relevanz dieses Sicherheitsparameters rechtfertigt auf der Basis der signifikanten Reduktion der Hypoglykämie-Inzidenz unter Dulaglutid im Vergleich zur ZVT, der konsistenten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der gleichgerichteten, signifikanten Ergebnisse aus direkter Evidenz (AWARD-2) insgesamt einen Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial.

Abbrüche wegen UE/Tod

Bezogen auf den Anteil der Patienten, der die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse nach 26 Wochen bzw. 24 Wochen abbrach, ergab sich im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil zu Gunsten beider Dulaglutid-Dosierungen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/*premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,17 [0,01; 2,10]; 0,1651/0,21 [0,02; 2,53]; 0,220).

Abbrüche wegen UE/Tod (Sensitivitätsanalyse)

Bei Betrachtung der Studienpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse erfasst wurde, konnte ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg bestätigt werden. Unter den Patienten der Teilpopulation unter Dulaglutid 1,5 mg traten keine Studienabbrüche auf, sodass der vorteilhafte Effekt bestätigt wurde (Dulaglutid 0,75 mg/*premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,01; 9,24]; 0,5436).

Unerwünschte Ereignisse

In Hinblick auf den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE ergab sich im indirekten Vergleich ergab sich ein Nachteil beider Dulaglutid-Dosierungen gegenüber *premixed*-Insulin, dieser zeigte jedoch keine statistische Signifikanz (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/*premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,104 [0,648; 1,882]; 0,716/1,349 [0,791; 2,303]; 0,272).

Unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)

Der numerische Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT bestätigte sich in der Sensitivitätsanalyse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/*premixed*-Insulin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,175 [0,569; 2,425]; 0,663/1,842 [0,877; 3,868]; 0,107).

Fazit: Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial

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 Kombination mit zwei oralen Antidiabetika wurde durch den G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) (1) benannt. Da keine direkten Vergleichsstudien vorlagen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mit dem Brückenkomparator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurde für Dulaglutid die Studie

- H9X-MC-GBDB, AWARD-2

und für Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) die Studie

- LAPTOP (Janka 2005) herangezogen.

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 Zusatznutens relevanten Ergebnisse im Dossier dargestellt.

<u>Studienqualität:</u>

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 hohen Verzerrungspotenzial beider herangezogenen Studien auszugehen. Für die Studie H9X-MC-GBDB, AWARD-2 ist auf Endpunktebene (ausnehmlich der Lebensqualität) aber von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Für die Studie LAPTOP (Janka 2005) ist das Verzerrungspotenzial auf 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 Studie H9X-MC-GBDB, AWARD-2 weist als randomisierte, kontrollierte Studie, trotz eines durch das offene Studiendesign bedingten hohen Verzerrungspotenzials, eine *hohe Ergebnissicherheit* auf, da keine weiteren Aspekte identifiziert wurden, die diese herabsetzen würden (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Studie Janka 2005 ist als randomisierte, kontrollierte Studie mit hohem Verzerrungspotenzial mit einer *mäßigen Ergebnissicherheit* zu bewerten (30).

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 (Abschnitt 4.2.5.2.).

Evidenzstufe:

Bei den Studien, die der Bewertung zu Grunde liegen handelt es sich um randomisierte, *open-label*, aktiv-kontrollierte, klinische Studien der Evidenzstufe Ib.

Die Evidenz auf Basis eines indirekten Vergleiches ist nach evidenzbasierten Bewertungskriterien als niedriger einzustufen als ein direkter Vergleich innerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien (http://handbook.cochrane.org).

Die dieser Nutzenbewertung zu Grunde liegende Evidenz ist somit geeignet, Anhaltspunkte generieren.

Tabelle 4-115: Einstufung der Beleglage

Endpunkt	Beleglage			
	Anzahl Studien (Dulaglutid/ZVT)	**Ergebnissicherheit (Dulaglutid/ZVT)**	**Effektrichtung der Einzelstudien**	**Einstufung**
Morbidität				
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert	1/1	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI	1/1	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Sicherheit/Nebenwirkungen				
Hypoglykämien	1/1	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE	1/1	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	1/1	hoch/mäßig	nicht zutreffend	Anhaltspunkt

BMI: *Body Mass Index*; EQ-5D: *The European Quality of Life - 5 dimensions*; HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; AP-PADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*; IWIW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS: *Low Blood Sugar Survey*; SMBG: *Self-Monitoring of Blood Glucose*; SOC: *System Organ Class*; 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.

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 einem indirekten Vergleich von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) in Kombination mit Metformin und Glimepirid (AWARD-2) und der durch den G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) (LAPTOP (Janka 2005)) (1).

In der Studie AWARD-2 wurden keine Endpunkte erhoben, die der *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Studie LAPTOP ((Janka 2005) lieferte keine Angaben, die eine Einordnung in die Nutzendimension *Mortalität* zuließen. Ein indirekter Vergleich war in Bezug auf diese Nutzendimension nicht möglich.

Die *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % sowie Veränderungen des Körpergewichtes in beiden Studien operationalisiert. Die Anteile der Patienten mit HbA_{1c}-Werten ≤ 6,5 % und die HbA_{1c} - *Composite Endpoints* wurden in der Studie AWARD-2 operationalisiert, die Studie LAPTOP (Janka 2005) berücksichtigte diese Endpunkte hingegen nicht.

Die *Lebensqualität* wurde in der Studie AWARD-2 anhand des EQ-5D, APPADL, IW-SP und LBSS operationalisiert. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte 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 beiden Studien anhand der Endpunkte 'Hypoglykämien' und 'Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)' und 'Studienabbrüche wegen UE/Tod'. Die Studie AWARD-2 berücksichtigte weiterhin die Endpunkte 'Todesfälle', 'schwerwiegende unerwünschte Ereignisse', sowie 'unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse'. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte jedoch keine Angaben hinsichtlich dieser Endpunkte.

Aus methodischen Gründen konnte im indirekten Vergleich nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden, die in der Studie AWARD-2 berücksichtigt worden sind.

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

Morbidität

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

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien
  - Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt)
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE

Für den indirekten Vergleich lagen für die Studie LAPTOP (Janka 2005) keine Subgruppenergebnisse vor, die in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden konnten.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-2 und LAPTOP (Janka 2009) wurden folgende Sensitivitätsanalysen für den Zeitpunkt 26 Wochen durchgeführt:

1. Sensitivitätsanalyse: ITT-Subpopulation AWARD-2, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der LAPTOP-Studie:

- Alter ≥ 35 und ≤ 75 Jahre
- HbA_{1c} ≥ 7,5 und ≤ 10,5 %
- BMI ≤ 35 kg/m²
- Glimepirid-Dosis ≤ 6 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
- Metformin-Dosis ≥850 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)

2. Sensitivitätsanalyse: Durch Gewichtung adjustierter indirekter Vergleiche (4) basierend auf der oben beschriebenen ITT-Subpopulation von AWARD-2 (5).

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.

Morbidität:

Blutglukosekontrolle:

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA_{1c}–Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Die Senkung des HbA_{1c}-Werts ist sowohl von unmittelbarer als auch mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z.B. hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität, Mortalität) verbunden (6).

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts sind das zentrale Ziel der Diabetes-therapie. Die NVL Typ 2 Diabetes (7) 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 % bzw. von 6,5 % als Richtwert für die obere Grenze (8, 9). Daher wurde auf der Basis der empfohlenen Zielwerte in Anlehnung an diese nationalen und internationalen Leitlinien ebenso der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 ausgewertet.

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert

Dulaglutid war im indirekten Vergleich *premixed*-Insulin in der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts, statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-116). Unter Dulaglutid kam es zum Zeitpunkt 26 Wochen zu einer Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Werts um durchschnittlich 0,89 % bzw. 1,16 %. Es ergaben sich Mittelwertsdifferenzen von -0,57 % bzw. -0,84 % zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin mit statistisch signifikantem Vorteil für Dulaglutid. In der durch die Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Teilpopulation kam es zum Zeitpunkt 26 Wochen zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wert um durchschnittlich 0,92 % bzw. 1,45 % unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg, dabei ergaben sich Mittelwertsdifferenzen von -0,44 % bzw. -0,97 % mit signifikantem Vorteil für beide Dulaglutid-Dosierungen gegenüber der ZVT. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich die Robustheit des Vorteils für Dulaglutid.

Es zeigte sich ein ***Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Unter Dulagutid konnte eine signifikant bessere glykämische Einstellung als unter *premixed*-Insulin erreicht werden (Tabelle 4-117). Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 2,65 bzw. 4,35 zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant. Die Patientenpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt wurde, bestätigte die Ergebnisse. Es erreichten signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % als unter der Behandlung durch die ZVT. Es ergab sich ein OR von 2,54 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg bzw. ein OR von 7,75 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit *premixed*-Insulin.

Es zeigte sich ein ***Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der Vergleichstherapie in Hinblick auf das Erreichen von HbA_{1c}-Werten unterhalb des vordefinierten Zielwerts (7).

Veränderungen des Körpergewichtes:

Eine Behandlung mit Dulaglutid ging mit einer mittleren Gewichtsreduktion um 1,47 kg bzw. 1,82 kg (0,75mg/1,5 mg) zum Zeitpunkt 26 Wochen einher. Unter *premixed*-Insulin war hingegen eine mittlere Gewichtszunahme von 2,1 kg zu beobachten. Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ergaben sich im indirekten Vergleich Mittelwertsdifferenzen von -3,18 kg bzw. -3,53 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen statistisch signifikant (Tabelle 4-118). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigte eine Gewichtsreduktion von 1,27 kg bzw. 1,70 kg unter Dulaglutid, sowie Mittelwertsdifferenzen von -2,82 kg und bzw. -3,25 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin im indirekten Vergleich.

Sowohl der indirekte Vergleich unter Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation als auch die Sensitivitätsanalyse zeigten eine statistisch signifikante mittlere Gewichtsreduktion unter Dulaglutid, bei gleichzeitiger Medikation mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter der ZVT.

Diese Ergebnisse liefern einen ***Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT.

Sicherheit/Nebenwirkungen:

Hypoglykämien:

Hypoglykämien wurden in der Studie AWARD-2 unter Berücksichtigung des Schwellenwertes: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und in der Studie Janka 2005 für den Schwellenwert < 60 mg/dL (2,0 mmol/L) erfasst. Dabei entspricht der Schwellenwert von ≤ 70 mg/mL sowohl der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (26) als auch der aktuellen Empfehlung der EMA (29) zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes mellitus. Der niedrigere Schwellenwert entstammt älteren Empfehlungen, und entspricht annähernd der '*Note for Guidance*' der EMEA von 2002 (58), die für klinische Studien einen gegenüber der klinischen Praxis niedrigeren Grenzwert (54 mg/dL ≙ 3,0 mmol/L) gefordert hat, um den Vorteil einer Behandlung gegenüber einer anderen sichern zu können. Die seit 2012 geltende Richtlinie (29) empfiehlt heute aber den höheren Blutglukose Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen traten in der Dulaglutid-Gruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) bei 49,3% bzw. 49,5 % der Patienten Hypoglykämien auf. Bis zum Zeitpunkt 24 Wochen traten hingegen unter Behandlung mit *premixed*-Insulin bei 67,9% der Patienten Hypoglykämien auf. Für den Endpunkt „Hypoglykämien“ (Schwellenwert: ≤ 70 mg/dL vs. 60 mg/dL) ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 0,49 zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. 0,50 zwischen dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Vergleichen signifikant (Tabelle 4-119). Innerhalb der Teilpopulation, welche in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt wurde, traten unter der Behandlung von Dulaglutid bei 26,2 % (0,75 mg) und 31,6 % (1,5 mg) Hypoglykämien (Schwellenwert: 60 mg/dL) auf. Im indirekten Vergleich ergab sich ein OR von 0,59 zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. ein OR von 0,76 zwischen Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war für beide Dosierungen numerisch.

Insgesamt zeigte sich ein Vorteil der Dulaglutid-Therapie gegenüber der ZVT. Obwohl in der Studie AWARD-2 ein höherer Schwellenwert zur Erfassung der Hypoglykämien galt, waren Hypoglykämien unter Dulaglutid bei verbesserter HbA_{1c}-Kontrolle seltener.

Entsprechend ergibt sich ein ***Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial*** von Dulaglutid gegenüber der ZVT.

Abbrüche wegen UE/Tod

Es kam bis Woche 24 zu einer größeren Zahl von Therapieabbrüchen unter der Behandlung mit *premixed*-Insulin (3,2 %) als unter der 26 wöchigen Behandlung mit Dulaglutid (1,5 % (0,75 mg)/1,8 % (1,5 mg)). Bezogen auf den Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen abbrachen, ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 0,17 zu Gunsten des Dulaglutid 0,75 mg Studienarms, sowie 0,21 zu Gunsten des Dulaglutid 1,5 mg Studienarms im Vergleich mit *premixed*-Insulin. Der Vorteil für Dulaglutid war in beiden Behandlungsgruppen numerisch (Tabelle 4-120). Die Sensitivitätsanalyse zeigte unter Dulaglutid 0,75 mg bei 2,4 % der Patienten und unter Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg bei keinem Patienten einen Studienabbruch durch unerwünschte Ereignisse. Im indirekten Vergleich ergab sich ein OR von 0,37 mit numerischem Vorteil zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg.

Es zeigte sich ***kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*** von Dulaglutid gegenüber der Vergleichstherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE lag in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen bei 53,7 % bzw. 58,6 %. Unter *premixed*-Insulin Therapie hatten 48,7 % der Patienten ≥ 1 UE. In Hinblick auf den Anteil Patienten mit ≥ 1 UE ergab sich im indirekten Vergleich ein OR von 1,10 bzw. 1,35 zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg. Der Vorteil für *premixed*-Insulin war in beiden Vergleichen numerisch (Tabelle 4-120). In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich der numerische Nachteil von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg erneut. Unter Dulaglutid 0,75 mg erlitten 52,4 % und unter Dulaglutid 1,5 mg 63,3 % der Patienten ≥ 1 UE, während unter der ZVT 49,4% der Patienten ein solches Ereignis erlitten. Es ergab sich ein OR von 1,13 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und ein OR von 1,76 für den Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg und *premixed*-Insulin zu Ungunsten von Dulaglutid.

Es zeigte sich ***kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*** von Dulaglutid gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-116: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – tät -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**MWD % [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,58 [-0,82; -0,34]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,85 [-1,10; -0,60]; < 0,0001	*Anhaltspunkt füreinen geringen Zusatznutzen*
Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,44 [-0,80; -0,08]; 0,0165	*Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,97 [-1,34; -0,60]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

° + Metformin + Glimerpirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (LAPTOP (Janka 2005)): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

bzw.: beziehungsweise; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, MWD: Mittelwertsdifferenz; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-117: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – tät -Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 %

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**OR [95 %-KI]; p-Wert***	**RR [95 %-KI]; p-Wert***	**ARD [95 %-KI]; p-Wert***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Anteil Patienten der mit HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,65 [1,53; 4,58]; < 0,001	1,77 [1,29; 2,443]; < 0,001	0,23 [0,10; 0,37]; < 0,001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	4,35 [2,51; 7,53]; < 0,001	2,25 [1,65; 3,07]; < 0,001	0,36 [0,23; 0,489]; < 0,001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,54 [1,11; 5,83]; 0,027	1,87 [1,03; 3,40]; 0,039	0,19 [0,03; 0,36]; 0,020	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	7,75 [3,45; 17,37]; < 0,001	3,59 [2,12; 6,08]; < 0,001	0,46 [0,29; 0,63]; < 0,001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

° + Metformin + Glimerpirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (LAPTOP (Janka 2005)): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

ARD: absolute Risikodifferenz, bzw.: beziehungsweise; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, OR: *Odds Ratio*, RR: relatives Risiko; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-118: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität - Veränderung des Körpergewichtes

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**MWD % [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-3,18 [-4,14; -2,22]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,53 [-4,49; -2,57]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Veränderung der Körpergewichtes zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,82 [-4,13; -1,51]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,25 [-4,60; -1,90]; < 0,0001	*Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

° + Metformin + Glimerpirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (LAPTOP (Janka 2005)): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

bzw.: beziehungsweise; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm, MWD: Mittelwertsdifferenz; vs.: *versus*

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-119: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**OR [95 %-KI]; p-Wert**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**	**ARD [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,49 [0,28; 0,85]; 0,0116	0,75 [0,60; 0,93]; 0,0083	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,0099	*Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	0,50 [0,29; 0,86]; 0,0125	0,75 [0,60; 0,93]; 0,0091	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,0107	*Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial*
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#) (Schwellenwert < 60 mg/dL)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,59 [0,27; 1,29]; 0,1836	0,75 [0,46; 1,24]; 0,2666	-0,12 [-0,28; 0,05]; 0,1723	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	0,76 [0,35; 1,67]; 0,4993	0,91 [0,57; 1,46]; 0,7021	-0,07 [-0,23; 0,11]; 0,4825	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*

° + Metformin + Glimerpirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population wurde hinsichtlich der *Baseline* Charakteristika: Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag an die Population der Studie LAPTOP (Janka 2005) angepasst.

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

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-120: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Sicherheit/Nebenwirkungen

Indirekter Vergleich AWARD-2 – LAPTOP (LAPTOP (Janka 2005)) Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*	**OR [95 %-KI]; p-Wert**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**	**ARD [95 %-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit/Nebenwirkungen (Abbrüche wegen UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,17 [0,01; 2,10] 0,165	0,17 [0,01; 2,10]; 0,167	-0,03 [-0,06; 0,01]; 0,124	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	0,21 [0,02; 2,53]; 0,217	0,21 [0,02; 2,52]; 0,219	-0,22 [-0,06; 0,01]; 0,192	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Sicherheit/Nebenwirkungen (Abbrüche wegen UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,37 [0,01; 9,24]; 0,544	0,37 [0,02; 8,98]; 0,544	-0,01 [-0,06; 0,03]; 0,583	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Sicherheit/Nebenwirkungen (Patienten mit ≥ 1 UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,10 [0,65; 1,88]; 0,716	1,05 [0,80; 1,36]; 0,719	0,03 [-0,11; 0,16]; 0,716	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	1,35 [0,79; 2,30]; 0,272	1,15 [0,89; 1,48]; 0,300	0,07 [-0,06; 0,21]; 0,275	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Sicherheit/Nebenwirkungen (Patienten mit ≥ 1 UE) bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse#)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,18 [0,57; 2,42]; 0,663	1,08 [0,76; 1,55]; 0,663	0,04 [-0,14; 0,22]; 0,663	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*
Dulaglutid 1,5 mg°	1,84 [0,88; 3,87]; 0,107	1,30 [0,93; 1,84]; 0,120	0,15 [-0,03; 0,33]; 0,105	*Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial*

° + Metformin + Glimepirid

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin

Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (LAPTOP (Janka 2005)): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die *Baseline* Charakteristika beider Populationen einander angepasst.

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

Quelle: Indirekter Vergleich (23) Tabelle 1, Tabelle 1 Sensitivitätsanalyse; Indirekter Vergleich (24) Tabelle 5, Tabelle 5 Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-121: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Indirekter Vergleich **AWARD-2 – LAPTOP (Janka 2005)** Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin*		
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert	*geringer Zusatznutzen*	*Anhaltspunkt*
Veränderungen des Körpergewichtes	*geringer Zusatznutzen*	*Anhaltspunkt*
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	*geringeres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE	*kein höheres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*
Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod	*kein höheres Schadenspotenzial*	*Anhaltspunkt*

* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: *versus*

Abschliessende Bewertung

Basierend auf dem indirekten Vergleich von Dulaglutid mit *premixed*-Insulin wurde der Zusatznutzen anhand der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* bewertet. Die vorliegende Evidenz ist geeignet, Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zu generieren.

Aus methodischen Gründen konnte im indirekten Vergleich nur ein Teil der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet werden. Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie (Abschnitt 4.3.1) bestätigen die sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin auch für weitere Endpunkte.

Als Vergleichstherapie wurde mit Humaninsulin vom G-BA "*das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung*" festgelegt (7). *Premixed*-Insulin entspricht dieser Festlegung (1). Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz beweist Dulaglutid gegenüber der hoch wirksamen ZVT einen medizinischen Zusatznutzen (Tabelle 4-121)

Im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf in der Kombination mit OAD bietet Dulaglutid zusätzlich zu einer signifikanten Reduktion des HbA_{1c}-Werts auch eine mittlere Reduktion des Körpergewichtes selbst in der Kombination mit einer potenziell gewichtssteigernden oralen Begleittherapie, Glimepirid. Damit bietet Dulaglutid einen Vorteil gegenüber dem konventionellen Regime, das im Mittel zu einer Gewichtszunahme führt.

Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* konnte kein höheres Schadenspotenzial festgestellt werden. Insbesondere in Bezug auf den Sicherheitsparameter „Hypoglykämie“, dem eine hohe klinische Relevanz zugeordnet wird, mit dem Ziel bei allen therapeutischen Interventionen möglichst Nebenwirkungen zu reduzieren (7), zeigte sich der Vorteil der Dulaglutid-Therapie darin, dass der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in den beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen der Studie AWARD-2 im Vergleich zu der ZVT geringer war, was durch die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Dulaglutid vs. *premixed*-Insulin unterstützt wird. Therapieabbrüche sowie unerwünschte Ereignisse traten unter Dulaglutid mit geringerer Häufigkeit auf als mit der ZVT. Insgesamt ergibt sich kein höheres Schadenspotenzial unter einer Therapie mit Dulaglutid, welches eine Herabstufung des festgestellten Zusatznutzens rechtfertigen würde (Tabelle 4-120).

Mit *premixed*-Insulin wurde ein Wirkstoff als ZVT gewählt, dessen hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit als gut belegt anzusehen ist. Vor diesem Hintergrund ist für Dulaglutid im Vergleich zu *premixed*-Insulin 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 4-122: 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 bluzuckersenkenden 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 zwei oralen Antidiabetika direkt mit der durch den G-BA benannten ZVT (Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) verglichen wird, wurde ein indirekter Vergleich mit dem Brückenkomperator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid durchgeführt.

Durch die bibliografische Literaturrecherche und Registersuche wurden zwei Studien (A-WARD-2 und LAPTOP (Janka 2005), LAPTOP) identifiziert, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. 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 eine hohe Evidenzstufe auf und sind daher für den Nachweis eines Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich geeignet.

Die in beiden Studien dargestellten Endpunkte wurden in vergleichbarer Weise erhoben.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen AWARD-2 und LAPTOP (Janka 2009) wurden folgende Haupt- und Sensitivitätsanalysen für den Zeitpunkt 26 Wochen durchgeführt:

- Hauptanalyse: ITT-Population AWARD-2
- 1. Sensitivitätsanalyse: ITT-Subpopulation AWARD-2, basierend auf den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der LAPTOP-Studie:
  - Alter ≥ 35 und ≤ 75 Jahre
  - HbA_{1c} ≥ 7,5 und ≤ 10,5 %
  - BMI ≤ 35 kg/m²
  - Glimepirid-Dosis ≤ 6 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
  - Metformin-Dosis ≥850 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
- 2. Sensitivitätsanalyse: Durch Gewichtung adjustierter indirekter Vergleiche (4) basierend auf der oben beschriebenen ITT-Subpopulation von AWARD-2 (5).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *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.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

Studien, die speziell zur Beurteilung der Mortalität und/oder von nichttödlichen kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen geplant sind, erfordern eine längere Beobachtungszeit und stehen bisher nicht zur Verfügung. In den Zulassungsstudien wurde, wie für Antidiabetika üblich, die Qualität der Blutglukosekontrolle geprüft, die sich am zuverlässigsten im Verlauf des HbA_{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*" (29)

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 (29). 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.

Da die HbA_{1c}-Reduktion nur soweit angestrebt werden soll, wie sich Hypoglykämien vermeiden lassen, muss der HbA_{1c}-Wert immer im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. In der Studie AWARD-2 wurde daher zusätzlich analysiert, bei wie vielen Patienten jeweils eine zufriedenstellende glykämische Kontrolle erreicht wurde, ohne dass bestätigte symptomatische bzw. nächtliche oder schwere Hypoglykämien auftraten.

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 4-123: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

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-GBDB AWARD-2 NCT01075282, 2009-014803-30	clinicaltrials.gov (76) EU-CTR (77)	ja (78)	nein	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: *A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2)* Offizieller Titel: *A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm, Noninferiority Comparison of the Effects of Two Doses of LY2189265 and Insulin glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes on Stable Doses of Metformin and Glimepiride*				
LAPTOP (Janka 2005) NCT00783744	clinicaltrials.gov (86) ICTRP (87)	nein	ja (2)	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: *Insulin glargine Combination Therapies in Type II Diabetics* Offizieller Titel: *28-week, Open, Randomized, Multinational, Multicenter Clinical Trial to Compare Efficacy and Safety of Combination Therapy of Glimepiride Plus Metformin Plus HOE901 Insulin Analogue Versus a Two-injection Conventional Therapy With Premixed-Insulin NPH 30/70 Bid in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Poorly Controlled With Oral Antidiabetic Drug Treatment.*				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift Beratungsgesprach gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-087. 2013.

2. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes care. 2005;28(2):254-9.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009.

4. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. PharmacoEconomics. 2010;28(10):935-45.

5. Lilly Deutschland GmbH. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) Analysen: Indirekter Vergleich Sensitivitätsanalyse nach Signorovitch 2010. 2014.

6. 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.

7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.

8. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.

9. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. TYPE 2 DIABETES National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2014.

10. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014.

11. American College of Cardiology/American Heart Association. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. 2013.

12. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, Mac SM, Holcombe JH, et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. Diabetes/metabolism research and reviews. 2006;22(6):483-91.

13. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes care. 2005;28(5):1083-91.

14. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2005;28(5):1092-100.

15. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27(11):2628-35.

16. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, During M, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. Diabetes, obesity & metabolism. 2009;11(12):1163-72.

17. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet. 2009;373(9662):473-81.

18. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet. 2008;372(9645):1240-50.

19. 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. Lancet. 2010;376(9739):431-9.

20. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;375(9733):2234-43.

21. Christensen M, Knop FK, Vilsboll T, Holst JJ. Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus. Expert opinion on investigational drugs. 2011;20(4):549-57.

22. Chen C, Moreno R, Samikannu B, Bretzel RG, Schmitz ML, Linn T. Improved intraportal islet transplantation outcome by systemic IKK-beta inhibition: NF-kappaB activity in pancreatic islets depends on oxygen availability. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2011;11(2):215-24.

23. ICON Health Economics. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.

24. Lilly Deutschland GmbH. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.

25. 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. Lancet. 2012;379(9833):2270-8.

26. American Diabetes Association. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. 2005.

27. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Glimepirid Aristo® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. 2013.

28. 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.

29. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2013.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) post-hoc Analysen 2014.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. 2008.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009.

42. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). 2009.

43. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. The New England journal of medicine. 2008;359(11):1092-5.

44. 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.

45. 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.

46. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. The New England journal of medicine. 1993;329(14):1035-6.

47. 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.

48. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity. 2014.

49. Eli Lilly and Company. Dulaglutide Cardiovascular Event Risk Assessment Cardiovascular Meta-Analysis. 2013.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. Diabetes care. 1987;10(5):617-21.

56. Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. Health and quality of life outcomes. 2009;7:91.

57. Otto T, Lilly Deutschland GmbH,. Abstrakt zu Patientenpräferenzen. 2014.

58. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.

59. 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.

60. 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.

61. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes care. 2011;34 Suppl 2:S132-7.

62. Ehlers APF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie - Aufklärungspflicht des Arztes. 2011.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. Holstein AEE-H. Risk of Hypoglyceamia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. 2003.

69. 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.

70. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2006;13(1):25-32.

71. 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.

72. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. World journal of surgery. 1997;21(2):136-42.

73. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective Early Identification of Severe Acute Pancreatitis'. 0000.

74. 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.

75. Eli Lilly and Company. Tabular Listing of All Clinical Studies Dulaglutide. 2013.

76. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01075282 H9X-MC-GBDB (AWARD-2). 2014.

77. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT01075282 H9X-MC-GBDB (AWARD-2). 2014.

78. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDB Clinical Study Report. 2013.

79. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A, Team GA. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. Diabetes care. 2006;29(1):1-8.

80. Kurth B-M. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). 2012.

81. 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.

82. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2012.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00783744 LAPTOP (Janka 2005). 2014.

87. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Registerbericht NCT00783744 LAPTOP (Janka 2005). 2014.

88. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl®. 2013.

89. Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBDB(a). 2010.

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[17]] – 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

[17] 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[18]]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
32	EM74	25.259.791

[18] 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[18]]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
33	CT=DULAGLUTID#	1
34	CT=DULAGLUTIDE	146
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=RANDOMISED 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

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[18]]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
65	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.686
66	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	12.091
67	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	12.430
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 determir 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 roname 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 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 euglucan 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 diabes or diasef or dibizide or gipzide or glibenese or glibinese or glibetin or glican or glidiab or glydiazenamide or glydiaziamide or glydiazinamide or glipicontin or glipid or glucatrol or glucorite or glucodiab or glucolip or glucotrol or glucozide 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[19]] – 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

[19] 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.

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
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 insuman or human insulatard or actrapid or actraphan$1 or berlinsulin or mix-tard).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 insu-lin 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 roname or euglim or glimerid hoe490 or s 80 8490 or so-losa).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 amecladin or azuglucon or bastiverit or betanase or calabren or clamide or clibenclamide or daonil or daono or debtan or diabasan or diabet$1 or dibelet or duraglucon or euclamin or eugluc?n or gilemal or glencamide or glidiabet or humedia or u 26452 or u26452 or xeltic).ti,ab.	9.039
51	pioglitazone.nm.	2.911
52	(pioglitazone or actos or ad 4833 or u72107a or u72107 or u 727107a or u 727107 or ad4833 or cereluc or glita or glitase or glustin or paglitaz or pioglit or piomed or sepioglin or zactos).ti,ab.	3.771
53	Glipizide/	668
54	(cp 28,720 or cp 28720 or cp28,720 or cp28720 or gl#pizid? or aldiab or apamid or beapizide or decose or depizide or diabes or diasef or dibizide or gipzide or glib?nese or glibetin or glican or glidiab or gl?diazinamide or glipicontin or gli?id$ or glucatrol or glucorite or glucodiab or gluco-lip 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 sunglu-con).ti,ab.	1.155
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	189

	dapagliflozin or forxiga or BMS 512148 or BMS512148).ti,ab.	
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[20]] – 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 orly2148568 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

[20] 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[20]] – Identifying relevant studies for systematic reviews.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	*long acting insulin/	407
30	*short acting insulin/	94
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 mix-tard).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 insu-lin 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 roname or euglim or glimerid hoe490 or s 80 8490 or so-losa).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

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[20]] – Identifying relevant studies for systematic reviews.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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
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 diabes or diasef or dibizide or gipzide or glib?nese or glibetin or glican or glidiab or gl?diazinamide or glipicontin or gli?id$ or glucatrol or glucorite or glucodiab or gluco-lip or glucotrol or glucozide or glupitel or glupizide or glutrol or glyde or glydiaz?namide or glygen or glyzi$1 or melizid? or min?diab or napizide or ozidia or pezide or sucrazide or sunglu-con).ti,ab.	1779
62	dapagliflozin/	661
63	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5 -triol" or dapagliflozin or forxiga or BMS 512148 or BMS512148).ti,ab.	413
64	empagliflozin/	264
65	(empagliflozin or BI 10773 or BI10773).ti,ab.	184
66	canagliflozin/	445
67	(canagliflozin or jnj 28431754 or jnj28431754 or ta 7284 or ta7284).ti,ab.	284
68	or/15-67	45.807
69	clinical trial/	838.200
70	randomized controlled trial/	355.317
71	randomization/	63.883
72	crossover procedure/	40.568
73	double-blind procedure/	118.429
74	single-blind procedure/	19.007
75	placebo/	259.689
76	random$.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

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[20]] – Identifying relevant studies for systematic reviews.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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
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), 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 Dublikatent-fernung	0

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	Dulaglutide [Textfelder] OR LY2189265 [Textfelder] Dulaglutide [Product name/code] OR LY2189265 [Product name/code] OR Dulaglutide [Active Substance] OR LY2189265 [Active Subsance] OR Dulaglutide [Title] OR LY2189265 [Title] AND Phase II, III, IV
Treffer	4
Treffer nach Dublikatent-fernung	0

Nach Dublikatentfernung verbleiben insgesamt 31 Treffer, wovon 30 ausgeschlossen werden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem Brückenkomperator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glibenclamid

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargine AND glibenclamide AND metformin) [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	3

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargin* AND glibenclamid* AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	1

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargin* AND glibenclamid* AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	3

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	glargin? [Textfelder] AND glibenclamid? [Textfelder] AND metformin [Textfelder] glargin? [Product name/code] AND glibenclamid? [Product name/code] AND metformin [Product name/code] glargin? [Active Substance] AND glibenclamid? [Active Substance] AND metformin [Active Substance] glargin? [Title] AND glibenclamid? [Title] AND metformin [Title] AND Phase II, III, IV
Treffer	1

Nach Duplikatentfernung verbleiben 4 Treffer.

Suche nach dem Brückenkomperator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimepirid

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargine AND glimepiride AND metformin) [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargin* AND glimepirid* AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	7

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargin* AND glimepirid* AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	14

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	glargin? [Textfelder] AND glimepirid? [Textfelder] AND metformin [Textfelder] glargin? [Product name/code] AND glimepirid? [Product name/code] AND metformin [Product name/code] glargin? [Active Substance] AND glimepirid? [Active Substance] AND metformin [Active Substance] glargin? [Title] AND glimepirid? [Title] AND metformin [Title] AND Phase II, III, IV
Treffer	2

Nach Duplikatentfernung verbleiben 28 Treffer.

Suche nach dem Brückenkomperator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glipizid

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargine AND glipizide AND metformin) [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	1

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargin* AND glipizid* AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	0

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(glargine AND glipizide AND metformin) [Suchschlitz]
Treffer	1

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	glargin? [Textfelder] AND glipizid? [Textfelder] AND metformin [Textfelder] glargin? [Product name/code] AND glipizid? [Product name/code] AND metformin [Product name/code] glargin? [Active Substance] AND glipizid? [Active Substance] AND metformin [Active Substance] glargin? [Title] AND glipizid? [Title] AND metformin [Title] AND Phase II, III, IV
Treffer	0

Nach Duplikatentfernung verbleibt 1 Treffer.

Suchergebnis insgesamt

Insgesamt ergaben sich 33 Treffer. Nach Entfernung der Studien, die mehrfach identifiziert wurden (begründet in den drei verschiedenen Suchen für die verschiedenen Sulfonylharnstoffe) und der eingeschlossenen Studien (aufgelistet unter Abschbitt 0) verblieben 28 Studien, die unter Anhang 4-D augeführt 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
EMBASE		
	Nicht zutreffend.	
Medline		
	Nicht zutreffend.	
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
	Nicht zutreffend.	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
1	Abrahamian H, Ludvik B, Schernthaner G, Prager R, Zellenka U, Knudsen L, et al. Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2005;37(11):684-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
2	Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes care. 2003;26(8):2231-7.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
3	Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. Lancet. 2012;379(9833):2262-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
4	Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. Current medical research and opinion. 2009;25(1):65-75.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
5	Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. Diabetologia. 1996;39(12):1629-33.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
6	Bunck MC, Diamant M, Corner A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. Diabetes care. 2009;32(5):762-8.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
7	Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, Shemonsky NK, Jiang HH, Fahrbach JL, et al. DURAbility of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2009;32(6):1007-13.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
8	Cabrera-Rode E, Perich P, Diaz-Horta O, Tiberti C, Molina G, Arranz C, et al. Slowly progressing type 1 diabetes: persistence of islet cell autoantibodies is related to glibenclamide treatment. Autoimmunity. 2002;35(7):469-74.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
9	Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2003;5(6):446-54.	Studiendauer zu kurz. (A6)
10	Davies MJ, Thaware PK, Tringham JR, Howe J, Jarvis J, Johnston V, et al. A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2007;24(7):714-9.	Studiendauer zu kurz. (A6)
11	Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. Diabetes, obesity & metabolism. 2009;11(12):1153-62.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
12	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;375(9733):2234-43.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
13	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. Diabetes care. 2012;35(4):683-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
14	Dorkhan M, Frid A, Groop L. Differences in effects of insulin glargine or pioglitazone added to oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes: what to add--insulin glargine or pioglitazone? Diabetes research and clinical practice. 2008;82(3):340-5.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
15	Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular diabetology. 2009;8:15.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
16	Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. Archives of medical research. 2006;37(4):495-501.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
17	Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU, Study G. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2003;138(12):952-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
18	Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, Molle A, Milek K, Becker B, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. Diabetes care. 2011;34(3):604-6.	Studiendauer zu kurz. (A6)
19	Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, et al. Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2009;86(1):37-43.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
20	Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2005;143(8):559-69.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
21	Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes care. 2006;29(6):1269-74.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
22	Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2007;357(17):1716-30.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
23	Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009;361(18):1736-47.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
24	Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naive, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. Diabetes research and clinical practice. 2011;91(3):293-9.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
25	Inagaki N, Atsumi Y, Oura T, Saito H, Imaoka T. Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s): results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study. Clinical therapeutics. 2012;34(9):1892-908 e1.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
26	Kann PH, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2006;114(9):527-32.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
27	Kazda C, Hulstrunk H, Helsberg K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. Journal of diabetes and its complications. 2006;20(3):145-52.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
28	Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2006;8(1):39-48.	Studiendauer zu kurz. (A6)
29	Lee YH, Lee BW, Chun SW, Cha BS, Lee HC. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure. International journal of clinical practice. 2011;65(10):1076-84.	Studiendauer zu kurz. (A6)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
30	Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;17(1):41-50.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
31	Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? Diabetes care. 2009;32(10):1789-95.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
32	Malone JK, Beattie SD, Campaigne BN, Johnson PA, Howard AS, Milicevic Z. Therapy after single oral agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture? Diabetes research and clinical practice. 2003;62(3):187-95.	Studiendauer zu kurz. (A6)
33	Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH, Lispro Mixture-Glargine Study G. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. Clinical therapeutics. 2004;26(12):2034-44.	Studiendauer zu kurz. (A6)
34	Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2005;22(4):374-81.	Studiendauer zu kurz. (A6)
35	Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2003;35(3):189-96.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
36	Meneghini LF, Traylor L, Schwartz SL. Improved glycemic control with insulin glargine versus pioglitazone as add-on therapy to sulfonylurea or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2010;16(4):588-99.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
37	Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri A, Hollander P. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(8):729-36.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
38	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)
39	Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia. 2007;50(2):259-67.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
40	Oikonomou D, Kopf S, von Bauer R, Djuric Z, Cebola R, Sander A, et al. Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study. Cardiovascular diabetology. 2014;13(1):137.	Studiendauer zu kurz. (A6)
41	Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW, Group LSI. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. Diabetes research and clinical practice. 2007;76(1):111-8.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
42	Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effect of pioglitazone on serum concentrations of osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2011;164(1):69-74.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
43	Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes care. 2005;28(2):260-5.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
44	Raz I, Stranks S, Filipczak R, Joshi P, Lertoft B, Rastam J, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week, randomized, open-label study. Clinical therapeutics. 2005;27(9):1432-43.	Studiendauer zu kurz. (A6)
45	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes care. 2003;26(11):3080-6.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
46	Roach, Koledova E, Metcalfe S, Hultman C, Milicevic Z, Romania/Russia Mix25 Study G. Glycemic control with Humalog Mix25 in type 2 diabetes inadequately controlled with glyburide. Clinical therapeutics. 2001;23(10):1732-44.	Studiendauer zu kurz. (A6)
47	Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clinical therapeutics. 2007;29(11):2349-64.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
48	Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes care. 2001;24(4):631-6.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
49	Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes care. 2008;31(1):20-5.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
50	Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia. 2009;52(9):1778-88.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
51	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009;52(10):2046-55.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
52	Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA, Ader HJ, Engbers AM, Iperen Av A, et al. Combined bedtime insulin--daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate--a randomised trial. Diabetes/metabolism research and reviews. 2003;19(2):148-52.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
53	Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, Pesic M, Smahelova A, Thomsen HF, et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. Current medical research and opinion. 2009;25(12):2887-94.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
54	Sun Y, Shao L, Niu X, Liu Y, Ge J, Jiang H, et al. Clinical effectiveness of Novolin(R) 30R versus Lantus(R) combined with Glucobay(R) treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study a. The Journal of international medical research. 2014;42(4):993-1001.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
55	Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes care. 2010;33(6):1176-8.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
56	Taylor R, Foster B, Kyne-Grzebalski D, Vanderpump M. Insulin regimens for the non-insulin dependent: impact on diurnal metabolic state and quality of life. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1994;11(6):551-7.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
57	Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. Diabetologia. 2014;57(12):2475-84.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
58	Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 1999;130(5):389-96.	Intervention/Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
59	Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia. 2006;49(3):442-51.	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
*Clinical Trials.GOV**			
1	H9X-CR-GBDK NCT01648582	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. 29-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/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 (Dulaglu- (Dulaglu- tid + Lispro ±Metformin/Glargin + Lispro ±Metformin). (A2/A3)
12	H9X-MC-GBDE AWARD-6 NCT01624259	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes. 3-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin/ Liraglutid + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
13	H9X-MC-GBDG AWARD-8 NCT01769378	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). 22-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Glimepirid/Placebo + Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
14	H9X-MC-GBDJ REWIND NCT01394952	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). 8-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/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)

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. Einschlusskritieren. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
17	H9X-MC-GBDI AWARD-9 NCT02152371	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+ Insu- lin glargin+Metformin/Placebo+Insulin glargin+ Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
18	H9X-MC-GBCF AWARD-5 NCT00734474	Eli Lilly and Company United BioSource Corporation Tessella Inc.Berry Consultants. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. 9-8-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglu-tid+Metformin/Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			
19	H9X-EW-GBDL NCT01667900	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of Dulaglutide in Chinese Partici-pants. 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)
20	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 (Dulaglu-tid/Placebo mit begleitender O-AM-Monotherapie) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
21	H9X-EW-GBDO NCT01253304	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Single Dose Study of LY2189265 in Sub-jects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. 12-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid) und keine Ver-gleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)

Nr.	Stu-dien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	H9X-MC-GBCI NCT01300260	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. 2-3-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/ Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
23	H9X-MC-GBCO NCT01324388	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. 25-3-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324388	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglu-tid + Metoprolol oder Lisinop-ril/Lisinopril + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
24	H9X-MC-GBCP NCT01250834	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. 29-11-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Atorvastatin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
25	H9X-MC-GBCQ NCT01458210	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. 19-10-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Ortho-Cyclen) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
26	H9X-MC-GBCR NCT01436201	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. 15-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (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)

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	H9X-MC-GBCS NCT01432938	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. 9-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432938	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid +Warfarin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
28	H9X-MC-GBDR NCT01301092	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers. 18-2-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301092	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Die Studie enthält die falsche Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
29	H9X-MC-GBDT NCT01524770	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. 31-1-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
30	H9X-MC-GBDW NCT01408888	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. 8-2-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Intervention (Dulaglutid + Sitagliptin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
*EU Clinical Trials Register**			
-	-	-	-
*PharmNet.Bund**			
-	-	-	-

*Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
Clinical Trials.GOV: Last updated
EU Clinical Trials Register: Start Date
International Clincial Trials Registry Platform WHO: Daten Registration
PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde

A: Ausschlussgrund

Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien s. Tabelle 4-2.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV		
1	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients. 14-9-2009. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100	Intervention/Vergleichintervention (Glargin+SU/Metformin oder Metformin/SU+weitere OAM) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
2	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment. 10-1-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462	Intervention/Vergleichsintervention (Glargin oder TZD+Met/SU) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
3	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+SU+Biguanide (Metfomin 750 mg – 1.500 mg/Buformin) oder Insulin glargin+SU+Biguanide (Metfomin 750 mg – 1.500 mg/Buformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
4	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+Metformin+SU oder Metformin+SU oder Glargin+Metformin+SU) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
5	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients. 1-8-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698	Intervention/Vergleichsintervention (Glargin+Glimepirid+Glulisin+Metformin oder Glargin+Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
6	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	Studie laufend bis 2018
7	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes. 3-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092	Intervention/Vergleichsintervention (Glargin+Glimepirid+ Metformin oder Aspart+Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
8	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016). 7-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759	Studie laufend bis 2015
9	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study). 16-7-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172	Intervention/Vergleichsintervention (Glargin+Metformin oder Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
10	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes. 15-6-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697	Intervention/Vergleichsintervention (Aspart+Metformin oder Glargin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin). 24-1-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister. (A7)
12	Handok Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Efficacy/Safety Study of AmarylÂ®M 1/500 mg Twice Daily Versus AmarylÂ® 4 mg Both in Combination With LantusÂ® in Type 2 Diabetes Mellitus. 26-3-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367	Intervention/Vergleichsintervention (Glargin+Glimepirid oder Glargin+Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
13	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment. 22-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980	Intervention/Vergleichsintervention (Aspart+Glimepirid+Metformin oder Glargin+Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
14	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024). 29-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156	Studie laufend bis 2016
15	Merck Sharp & Dohme Corp.Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). 7-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Studie laufend bis 2017
16	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	Studie laufend bis 2016
17	Department of Veterans Affairs National Eye Institute (NEI) SmithKline Beecham. ClinicalTrials.gov: Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT). 7-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin+Metformin+TZD+Glimeripid oder Insulin+Metformin+TZD+Glimeripid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
18	Kyunghee University Medical Center Korea University Guro Hospital Hanyang University Inha University Hospital Ajou University Sanofi East West Neo Medical Center The Catholic University of Korea Jeju National University Hospital. ClinicalTrials.gov: Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy. 25-9-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838	Intervention/Vergleichsintervention (Glargin oder Metformin+Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
19	Novo Nordisk A/S. ClinicalTrials.gov: Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756. 16-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160	Studiendauer < 24 Wochen. (A6)
20	GRADE Study Group National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Heart, L. a. B. I. N. B. D. a. C. B.-M. S. M. S. &. D. C. N. N. A. S. H.-L. R. S. ClinicalTrials.gov: A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. 24-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Intervention/Vergleichsintervention (Glimepirid oder Sitagliptin oder Liraglutid oder Insulin glargin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3).

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	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 oder Sitagliptin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3).
22	National Heart, L. a. B. I. N. N. I. o. D. a. D. a. K. D. N. N. I. o. A. N. N. E. I. N. C. f. D. C. a. P. ClinicalTrials.gov: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). 12-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000620	Intervention/Vergleichsintervention (Antihyperglykämische Medikation oder Antihypertensive Medikation oder Fenofibrat/Placebo+Simvastatin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3).
23	Ohio University Western University of Health Sciences. ClinicalTrials.gov: INSPIRE Diabetes Study: Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes. 16-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin oder *Standard of care*) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3).
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)		
24	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. WHO ICTRP: Durability of Combination Therapy With Exenatide/Pioglitazone/Metformin vs. Conventional Therapy in New Onset T2DM. 19-4-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107717	Intervention/Vergleichsintervention (Exenatide+TZD+Metformin oder Metfomin+SU+Glargin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
25	Qifu, L. WHO ICTRP: Efficacy/Safety Study of Glimepiride to Type 2 Diabetes Patients Based on Metformin And Basal Insulin Treatment. 26-12-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02026310	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister. (A7)
26	Novo, N. A. WHO ICTRP: Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and metformin combination therapy, and versus insulin glargine added to glimepiride and metformin combination therapy in subjects with type 2 diabetes. 20-1-2006. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT	Intervention/Vergleichsintervention (Liraglutid+Glimepirid+Metformin oder Insulin glargin+Glimepirid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
EU Clinical Trials Register		
27	University Hospital Tübingen. ClinicalTrialsRegister.eu: Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin detemir and insulin glargine. 23-10-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister. (A7)
28	ClinicalTrialsRegister.eu: A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERAÂ®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUSÂ®) IN PATIE.. 9-11-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28	Intervention/Vergleichsintervention (Insulin oder Insulin glargin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
PharmNet.Bund		
-	-	-

*Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register*: Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Daten Registration *PharmNet.Bund*: 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 4-124 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 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDB

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel (52 Wo.):** Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wert (glykosyliertes Hämoglobin) nach 52 Wo. bei einer Behandlung mit einmal wöchentlich 1,5 mg subkutan injiziertem Dulaglutid (Dula) (Interventionsarm) oder mit Insulin glargin (Glar) (zieltitriert) (Kontrollarm) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die Metformin (Met) und Glimepirid (Glim) einnehmen. • Nicht-Unterlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar **Sekundäre Ziele (52 Wo.):** Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung (des HbA_{1c}-Wert (vom Ausgangswert) nach 52 Wo. zwischen einer Behandlung mit Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar. Es soll gezeigt werden: • Nicht-Unterlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar Das Analyse der primären Hypothese und der oben genannten Sekundären Hypothesen waren in einer“tree-gatekeeping“ Teststrategie zusammen gefasst. **Weitere Sekundäre Ziele (26, 78 Wo.):** Vergleich der glykämischen Kontrolle, gemessen als Veränderung des HbA_{1c}-Wert (vom Ausgangswert) zwischen einer Behandlung mit Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar. Es soll gezeigt werden: • Nicht-Unterlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar • Nicht-Unterlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar Vergleich der Effektivität von Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar (nach 26, 52 und 78 Wo.): • FSG • 8-point-SMBG • Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• EQ-5D • APPADL • IWIW-SP • LBSS • Glucagon (nur 52 und 78 Wo.) • HOMA2-%B und HOMA2-%S (zwischen den Dula-Armen) (nur 52 und 78 Wo.) Vergleich der Sicherheit von 1,5 mg Dula, 0,75 mg Dula und Glar (nach 26, 52, 78 Wo. und nach der *Follow-Up* Phase): • Körpergewicht • BMI • Kardiovaskuläre Ereignisse • Herzfrequenz • Blutdruck • Pankreas- und schilddrüsenbezogene Sicherheit • Hypoglykämien • Immunsystembezogene Sicherheit • UE • Laborparameter
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1:1 **Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmer **Verblindung**: *open-label* zum Komparator, doppelt verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen **Studienhorizont**: 78 Wo. und *Follow-Up* **Design**: parallel, dreiarmig **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderungen des Analyseplans** Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien). **Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen *„Statistical Analysis Plan (SAP)“*:** • Sowohl die *Per-Protocol* (PP)-Population, als auch die ITT-Population wurden nach dem aktuell zugeordneten Therapieregime definiert. • Zusammenfassung von SAEs unabhängig von einer vordefinierten Rate des Auftretens zu Wo. 26, 52 und 78 • Zusammenfassende Berichterstattung bezüglich der verschiedenen Dosierungen auf Studienprogrammebene • Darstellung der linearen Beziehung der Veränderung des Ausgangs-HbA_{1c}-Wert gegenüber dem jeweiligen Endpunkt und der Veränderung (vom Ausgangswert) der einzelnen pankreatischen Enzyme separat für jeden Behandlungsarm • keine Erhebung von EKG-Daten zum Zeitpunkt der Nachverfolgung (30 Tage nach letzter Dula-Dosis, LV30) • Ausschluss des Studienortes 504 aufgrund signifikanter GCP-Verstöße (zutreffend für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		27 gescreente, 19 randomisierte und 18 Patienten der ITT) • Patienten, für die nach Randomisierung festgestellt wurde, dass sie nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten, wurden gemäß einer FDA-Empfehlung (beginnend August 2010) als „unabsichtlich eingeschriebene Patienten“ geführt, durften weiter an der Studie teilnehmen und erhielten die Studienmedikation, falls keine Sicherheitsgründe gegen die Fortsetzung der Studienmedikation sprachen. Nach Absetzen der Studienmedikation, deren Fortführung nach Einschätzung von Studienarzt und klinischem Studienteam nicht adäquat war, wurden die Patienten aufgefordert zur Erhebung von Sicherheitsdaten in der Studie zu verbleiben. • Zusammenfassende Statistik zusätzlicher Programm-übergreifenden Schlüsselvariablen (Körpergewicht, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen, Pankreasenzymwerte, Calcitonin, Kreatinin, geschätzte Kreatinin Clearance, Urinalbumin/Kreatinin Verhältnis,) zum Zeitpunkt Baseline, am Ende der Behandlungsphase (*Last Observation Carried Forward*) und zum Zeitpunkt des *Safety Follow-Up).*
4	Probanden /Patienten	**Voraussetzung für die Studienpopulation:** Adulte Patienten mit T2DM, die mit bis zu drei OAM (mindestens eines davon Metformin oder Sulfonylharnstoff) nicht ausreichend kontrolliert waren.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten mit T2DM (nach *World Health Organization* (WHO) Diagnosekriterium), die trotz O-AM-Therapie mit einem, zwei oder drei Arzneimitteln keine ausreichende Blutglukosesenkung erreicheten und die: a. bei einer stabil dosierten OAM-Monotherapie, die mindestens 3 Monate vor der Selektionsphase begann, zu V1 einen HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11% haben und die mindestens 1500 mg Met, 4 mg Glim oder andere Sulfonylharnstoffe in einer minimal Dosierung von 50 % der empfohlenen täglichen Dosierung bekamen oder b. bei einer 2- oder 3-fach O-AM-Kombinationstherapie (mit Arzneimitteln aus den Wirkstoffgruppen: DPP-4-Inhibitoren, Thiazolidinedione, Glinide, α-Glucosidase-Inhibitoren), die mindestens 3 Monate vor der Selektionsphase begann, zu V1 einen HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10 % hatten. 2. Patienten, die mindestens 1.500 mg Met und 4 mg Glim pro Tag vertragen, aber nicht mehr als die höchste national zugelassene Dosierung erhielten. 3. ≥ 18 Jahre, männliche und weibliche nicht schwangere Patienten. 4. Patienten, die bereit waren, einmal wöchentlich (Dula) und einmal täglich (Glar) eine subkutane Injektion zu erhalten. 5. Stabiles Gewicht (± 5 %) für mindestens 3 Monate vor der Selektionsphase. 6. BMI ≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2. 7. Patienten, die motiviert, fähig und gewillt waren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a. SMBG Tests durchzuführen und b. selbständiges subkutanes Injizieren (Sehbeeinträchtigte oder körperlich beeinträchtigte Patienten benötigten eine geschulte, Person, die die Studienmedikation injizierte) zu erlernen und c. ein Studientagebuch zu führen. 8. 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. 9. Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung (*Informed Consent*, IC) im Einklang mit den nationalen gesetzlichen und ethischen Bestimmungen zur Studie abgegeben haben. **Ausschlusskriterien:** 9. Patienten mit Typ 1 Diabetes Mellitus. 10. Patienten, die zu V4 einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 hatten. 11. Patienten, die jemals eine dauerhafte Insulintherapie zur Behandlung des Diabetes bekamen (ausgenommen kurzfristige Insulintherapie für eine akute Situation, die mehr als 3 Monate vor der Selektionsphase stattgefunden hatte) oder Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor der Selektionsphase eine Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten (z.B.: Exenatide oder Liraglutid) bekommen hatten. 12. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor der Selektionsphase (V1) wegen 2 oder mehr ketoazidotischer Episoden oder auf Grund eines hyperosmolaren Status oder Koma einer Krankenhausbehandlung bedurften. 13. Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor der Selektionsphase (V1) eine Behandlung mit Medikamenten zur Gewichtsreduktion (verschrieben oder ohne Verschreibungspflicht) erhielten. 14. Patienten, die zu Studienbeginn oder innerhalb von 4 Wo. vor der Selektionsphase eine langfristige (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) erhielten. 15. Patienten, die innerhalb von 2 Monaten vor der Selektionsphase (V1) eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen: • Herzinsuffizienz nach *New York Heart Association* (NYHA) III oder IV Klassifizierung • akuter Myokardinfarkt • Zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall) 16. Patienten, die eine bekannte klinisch signifikante Gastroparese (schwere diabetische Gastroparese oder Verstopfung des Magenausgangs) oder eine Magenbypassoperation hatten oder dauerhaft Medikamente, die die gastrointestinale Motilität beeinflussen einnehmen. 17. Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis, mit Anzeichen oder Symptomen einer anderen Lebererkrankung oder Alanin-Transaminase Werten (ALT) ≥ 3-fach über dem oberen Grenzwert der Norm (*Upper Limit of Normal*, ULN), ausgenommen Patienten mit nicht alkoholischer Leberverfettung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Patienten, die Anzeichen und Symptome einer chronischen, einer akuten idiopathischen Pankreatitis zeigten oder bei denen in der Vergangenheit irgendeine Form einer Pankreatitis diagnostiziert wurde. 19. Patienten, die Serumkreatininwerte ≥ 1,5 mg/dL (Männer) oder ≥ 1,4 mg/dL (Frauen), oder eine Kreatinin Clearance (CrCl) < 60 mL/min aufwiesen. 20. Patienten, die nach Meinung des Studienarztes endokrine Auffälligkeiten (Thyreotoxikose, adrenale Krise) aufwiesen. 21. Patienten, die eine persönliche Krankengeschichte oder ein in der Familienanamnese auftgetretene Multiple Endokrine Neoplasie (MEN 2) Typ-2A oder 2B in Abwesenheit einer bekannten, medullären C-Zell Hyperplasie aufwiesen, ausgenommen Patienten deren Gentest negativ für das *Rearranged During Transfection* (RET)-Proto-Onkogen ist. 22. Patienten, die eine persönliche Krankengeschichte oder eine in der Familienanamnese auftretende medulläre C-Zell Hyperplasie, fokale Hyperplasie, Karzinome (einschließlich sporadische, familiäre oder partielle MEN 2 (Typ-2A oder 2B Syndrome) aufwiesen. 23. Patienten, die zu V1 Serumcalcitoninwerte ≥ 20 pg/ml aufwiesen. 24. Patienten, die signifikante autoimmune Auffälligkeiten (Lupus oder Rheumatoid Arthritis) aufwiesen. 25. Patienten mit jeglicher Kontraindikation zur geplanten Behandlung. 26. Patienten mit Organtransplantation, ausgenommen Netzhauttransplantation. 27. Patienten, die aktive oder unbehandelte, Krebserkrankung hatten, oder die sich in Remission nach einer klinisch signifikanten Krebserkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre vor V1, ausgenommen Hautkrebs, in situ Cervixkarzinome Prostatakrebs, befanden. 28. Patienten, die aktive oder vergangene Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder psychiatrische Erkrankung aufwiesen. 29. Patienten mit jeglicher hämatologischer Veränderung(z.B. hämolytische Anämie, Sichelzellanämie), die sich auf die korrekte Messung der HbA_{1c}-Wert störend auswirkt. 30. Patienten, die selbst oder deren direkte Familienmitglieder in irgendeiner Verbindung mit dem Untersuchungspersonal stehen. 31. Angestellte von Eli Lilly. 32. Patienten, die momentan in einer klinischen Studie eingeschrieben sind oder innerhalb der letzten 30 Tage eine klinische Studie beendet haben, die nicht mit dieser kompatibel ist. 33. Patienten, die jemals eine klinische Studie mit Dula begonnen haben (nach Übergabe des ICD).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 87 Studienzentren in 20 Ländern (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Kanada, Kroatien, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Indien, Italien, Südkorea, Mexiko, Polen, Rumänien, Slowakei, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechien).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Alle Gruppen** • *Screening*: V1, Patientenselektion nach den unter Item 4a genannten Kriterien und nach Unterzeichnung und Datierung der ICD. Die Patienten wurden angewiesen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ihre übliche OAM-Behandlung zwischen V1 und 2 fortzusetzen. • *Lead-in* Phase, 10 Wo., von V2 – 5, Laborergebnisse wurden zu V2 auf Zutreffen der unter Item[4a] genannten Kriterien überprüft und Patienten wurden diesbezüglich nachselektiert, alle Patienten starteten Met- und Glim-Behandlung, wurden auf die maximal verträgliche Dosis eingestellt (mindestens 1.500 mg/d Met und 4 mg/d Glim). Patienten, die diese Dosen nicht tolerierten, mussten die Studie vor Randomisierung (V5) beenden. Zwischen V3 und V4 wurde die Dosierung zur Stabilisierung der glykämischen Kontrolle nicht mehr geändert. Zu V4 wurde bei allen Patienten der HbA_{1c}-Wert bestimmt. Patienten, die zu V4 eine glykämische Kontrolle mit einem HbA_{1c} Wert von ≤ 6,5 % erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Während dieser Periode wurden die Patienten vom Studienpersonal zu Diät, körperlicher Bewegung, Blutglukosemessungen, Injektion der Studienmedikation und dem Management von hypo- bzw. hyperglykämischen Episoden geschult. Patienten, die eine inadäquate glykämische Kontrolle und die maximal verträgliche und erlaubte OAM-Dosierung bekamen, konnten die Periode zwischen V3 und V4 auf eine Wo. vor V5 verkürzen. **Dula 0,75 mg** • Behandlungsphase, 52 Wo., *open-label*, Dula 0,75 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion mit der in der „*Lead-in* Phase“ eingestellten Dosis an Met und Glim (Met mindestens 1.500 mg/d, Glim mindestens 4 mg/d bis zur maximal verträglichen Dosis aber nicht über der maximal national erlaubten Dosis). Die OAM-Dosis sollte nur basierend auf den im Protokoll aus Sicherheitsaspekten beschriebenen Kriterien adjustiert werden. Gewährleistung eines optimierten Therapieregimes durch Unterstützung der Patienten im Rahmen von vorgegebenen Telefonvisiten. • erweiterte Behandlungsphase, 26 Wo. • *Follow-Up*-Phase, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, *last visit*, LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss studienfremde GLP-1 Rezeptoragonisten **Dula 1,5 mg** • Behandlungsphase, 52 Wo., *open-label* im Vergleich zu Glar, Dula 1,5 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion in Kombination mit der in der „*Lead-in* Phase“ eingestellten Dosis an Met und Glim (Met mindestens 1.500 mg/d, Glim mindestens 4 mg/d bis zur maximal verträglichen Dosis aber nicht über der maximal national erlaubten Dosis). Die OAM-Dosis sollte nur basierend auf den im Protokoll aus Sicherheitsaspekten beschriebenen Kriterien adjustiert werden. Gewährleistung eines optimierten Therapieregimes durch Unterstützung der Patienten im Rahmen von vorgegebenen Telefonvisiten. • erweiterte Behandlungsphase, 26 Wo. • *Follow-Up*-Phase, 4 Wo. (30 Tage nach der letzten Visite des Patienten, *Last Visit*, LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss studienfremder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		GLP-1-Rezeptoragonisten **Glar (zieltitriert)** • Behandlungsphase, 52 Wo., (*open-label*), während der initialen 4 - 8Wo., Patient und behandelnder Arzt waren angewiesen die optimale Einstellung der Insulindosis bis zu V8 zu erreichen, um eine valide Grundlage für die Vergleichbarkeit zu schaffen. Patienten wurden unterwiesen die Insulindosis so einzustellen, dass sie den Ziel FBG-Wert (< 5,6 mmol/L/ <100 mg/dL) erreichten, tägliche subkutane Glar Injektion in Kombination mit der in der „*Lead-in* Phase“ eingestellten Dosis an Met und Glim (Met mindestens 1.500 mg/d, Glim mindestens 4 mg/d) maximal verträglichen Dosis bis zur maximal national erlaubten Dosis. Gewährleistung eines optimierten Therapieregimes durch Unterstützung der Patienten im Rahmen von vorgegebenen Telefonvisiten. <u>Insulin glargin Behandlungsalgorithmus:</u> Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert (bestimmt über die vorangegangenen 3 Tage) ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis gesenkt werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥100 - <120 mg/dL (5,6 – 6,7 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis 0 – 2 Units betragen Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥120 - <140 mg/dL (6,7 – 7,8 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 2 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥140 - <160 mg/dL (7,8 – 8,9 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 4 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von ≥160 - <180 mg/dL (8,9 – 10 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 6 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) sollte die Insulin glargin-Dosis um 8 Units gehoben werden • erweiterte Behandlungsphase, 26 Wo. • Sicherheits-*Follow-Up*-Phase, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, *Last Visit*, 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}-Wert (glykosyliertes Hämoglobin) nach 52 Wo. bei einer Behandlung mit einmal wöchentlich 1,5 mg subkutan injiziertem Dulaglutid (Dula) (Interventionsarm) oder mit Insulin glargin (Glar) (zieltitriert) (Kontrollarm) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die Metformin (Met) und Glimepirid (Glim) einnehmen (Kontrollarm). Die Nicht-Unterlegenheit von 1,5 mg Dula im Vergleich zu Glar sollte dabei gegeben sein, wenn die obere Grenze des 2-seitigen 95 % KI für die Differenz zwischen den Armen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unterhalb der Unterlegenheitsgrenze von 0,4% liegt. • Nicht-Unterlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar **Sekundäre Ziele (52 Wo.):** Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung (des HbA_{1c}-Wert (vom Ausgangswert) nach 52 Wo. zwischen einer Behandlung mit Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar. Es soll gezeigt werden: • Nicht-Unterlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar Das Analyse der primären Hypothese und der oben genannten Sekundären Hypothesen waren einer“tree-gatekeeping“ Teststrategie zusammen gefasst. **Weitere Sekundäre Ziele (26, 78 Wo.):** Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen als Veränderung des HbA_{1c}-Wert (vom Ausgangswert) zwischen einer Behandlung mit Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar. Es soll gezeigt werden: • Nicht-Unterlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar • Nicht-Unterlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar • Überlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar Vergleich der Effektivität von Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar (nach 26, 52 und 78 Wo.): • FSG und Glucosewerte aus 8-point-SMBG-Profilen, sowie die Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 %. • *Patient-Reported Outcomes*: EQ-5D, APPADL, IWIW-SP und LBSS • Glucagon und überarbeitetes HOMA2-%B und HOMA2-%S (zwischen den Dula-Armen) (nur 52 und 78 Wo.) Vergleich der Sicherheit von 1,5 mg Dula, 0,75 mg Dula und Glar (nach 26, 52, 78 Wo. und nach der *Follow-Up* Phase): • Veränderung des Körpergewichtes und des BMI zum Ausgangswert • Kardivaskuläre Sicherheitsaspekte: adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse, EKG, Herzfrequenz und Blutdruck • Pankreas- und schilddrüsenbezogene Sicherheitsaspekte: adjudizierte Ereignisse akuter Pankreatitis, pankreatische Enzyme, Serum-Calcitonin • Glykämische Sicherheitsaspekte: selbst-berichtete hypoglykämische Ereignisse, (Rate und Inzidenz dokumentierter, symptomatischer, asymptomatischer, schwerer, nächtlicher und wahrscheinlich symptomatischer Hypoglykämie) • Immunsystembezogene Sicherheitsaspekte: Dula

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anti-Drug Antibody Titer und immunsystembezogene UE • Allgemeine Sicherheitsaspekte: UE und Laborparameter
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 1,5 mg Dula gegenüber Glar mit einer 90 % Power zu zeigen, wurden 279 Patienten pro Behandlungsarm benötigt. Nichtunterlegenheitsschwelle: HbA_{1c}-Wert 0,4 %, SD von 1,3 %, ein zweiseitiges 0,05 Signifikanzniveau und eine 20 %-ige *Drop-Out* Rate zur Wo. 52.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. **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 *Follow-Up* Daten teilnehmen. <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • Einschreibung in andere Studien, die *Off-Label* Gebrauch einer Studienmedikation oder eines Devices, oder in ein medizinisches Forschungsprojekt, das wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar war • Eintreten eines Ausschlusskriteriums nach Studieneinschluss 1, 12, 19, 20, 22, 23 (entsprechend Item 4a) • Schwangerschaft • Entscheidung des Arztes (aufgrund von SAE oder klinisch relevanten Laborparametern) • Medikation mit einem studienfremden GLP-1-Rezeptor Agonisten • Patienten, die zu Studienbeginn oder innerhalb von 4 Wo. vor der Selektionsphase eine langfristige (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) erhielten. • Verletzung der Verblindung (durch behandelnden Arzt, Patienten oder durch Studienpersonal) • medizinische, Sicherheits-, regulatorische, gesetzliche Gründe oder Unvereinbarkeit mit der Guten Klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) <u>Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Behandlung mit Dulaglutid Studienmedikation:</u> Patienten die, die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrachen, konnten die Studie unter einer geeigneten antidiabetischen Behandlung zur Bereitstellung von Sicherheits- und *Follow-Up* Daten zu beenden. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde unter den folgenden Umständen abgebrochen: • Unverträglichkeit der Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• akute Pankreatitis • akute Hepatitis oder Laborwerte, die Leberuntersuchungen erfordern würden • schwere Nierenerkrankungen oder Nierenerkrankungen im Endstadium (CrCl < 30 mL/min) • Anstieg des Serumcalcitoninwertes um ≥ 50 % vom Mittel des Ausgangs- und Screeningwertes und einem gleichzeitigen Absolutwert von > 35 pg/mL. Patienten, die einen Anstieg des Serumcalcitoninwertes um ≥ 50 % vom Mittel des Ausgangs- und Screeningwertes und einen Absolutwert von ≥ 20 pg/mL aber ≤ 35 pg/ml wurde die Behandlung mit der Studienmedikation nur abgebrochen, wenn der Wert einen Monat später weiter anstieg, bei stabilem oder fallendem Endwert konnten die Patienten die Studie entsprechend dem Protokoll fortsetzen Ausschluss von Studienorten: Studienorte konnten jederzeit aus medizinischen, Sicherheits-, regulatorischen, gesetzlichen oder aus Gründen einer Unvereinbarkeit mit einer GCP ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computerrandomisierung über ein Interaktives *Voice Response*-System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata:** • Länderzugehörigkeit • HbA_{1c}-Ausgangswert (≤ 8,5; > 8,5)
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** 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) *open-label*, verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen b) *open-label*, verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen c) *open-label*, verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen Verblindung durch IVRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Dula Dosisinterventionen waren klare Flüssigkeiten in identischen Spritzen, mit Lot-Nummern versehen und wurden beide einmal wöchentlich subkutan injiziert. Die Glargin Dosisintervention wurde einmal täglich appliziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Ziel:** Veränderung des HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert bis zu Wo. 52 (V14) Das Primäre sowie die Hauptsekundären Ziele waren in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer *tree-gatekeeping* Teststrategie zusammengefasst. • *Last Observation Carried Forward* Kovarianzanalyse (LOCF ANCOVA) • *Mixed-Model Repeated Measure* (MMRM) Analyse, *Restricted Maximum Likelihood* (REML) **Sekundäre Ziele:** Veränderung des HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert zu verschiedenen Zeitpunkten • *Last Observation Carried Forward* Kovarianzanalyse (LOCF ANCOVA) • *Mixed-Model Repeated Measure* (MMRM) Analyse, *Restricted Maximum Likelihood* (REML) Anteil der Patienten mit einem HbA1c <7% (≤6.5%) zu verschiedenen Zeitpunkten • Logistische Regression Veränderung des Körpergewichtes • *Last Observation Carried Forward* Kovarianzanalyse (LOCF ANCOVA) • *Mixed-Model Repeated Measure* (MMRM) Analyse, *restricted maximum likelihood* (REML) alle weiteren sekundären Ziele: • *Mixed-Model Repeated Measure* (MMRM) Analyse, *Restricted Maximum Likelihood* (REML) **Studienpopulation** *Intention-To-Treat* Population (ITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten *Per-Protocol Population* (PP): Alle Patienten, die die Studie nach Protokoll zum Zeitpunkt 52 Wochen beendeten und eine Compliance mit der Studienmedikation über alle Visiten von mindestens 75 % hatten, ohne dass erheblichen Protokollverletzungen aufgetreten waren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalyse - HbA_{1c}-Wert:** • Geschlecht • Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zum Ausgangswert • Anzahl der OAMs bei V1 (1 / ≥2) • HbA1c zum Ausgangswert (≤ / > 8.5%) **Subgruppenanalyse - Gewicht:** • Geschlecht • Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung des T2DM • BMI zum Ausgangswert • Anzahl der OAMs bei V1 (1 / ≥2)

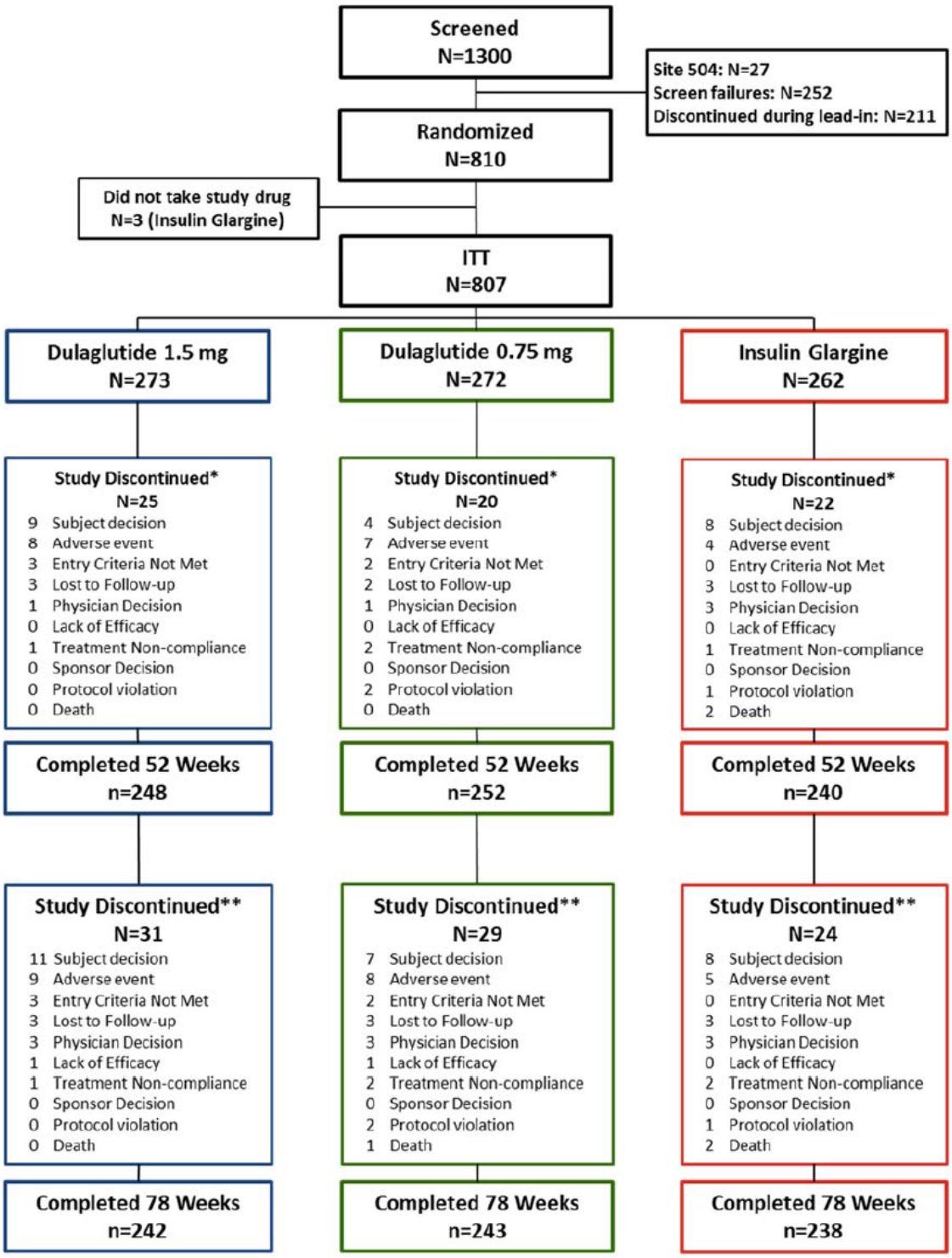
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 810 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 272 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 273 Interventionsgruppe Glar: n = 262 b1) n = 740 (beendet Wo. 52) Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 252 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 248 Interventionsgruppe Glar: n = 262 b2) n = 723 (beendet Wo. 78) Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 243 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 242 Interventionsgruppe Glar: n = 238 c) n = 807
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Angaben bezogen auf 78 Wochen Studiendauer:** Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 29 • 7 Patientenentscheidung • 8 Unerwünschte Ereignisse • 2 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 3 *Lost To Follow Up* • 3 Entscheidung des Arztes • 1 Mangelnde Wirksamkeit • 2 keine Compliance • 2 Protokollverletzung • 1 Todesfall Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 31 • 11 Patientenentscheidung • 9 Unerwünschte Ereignisse • 3 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 3 *Lost To Follow Up* • 3 Entscheidung des Arztes • 1 Mangelnde Wirksamkeit • 1 keine Compliance Interventionsgruppe Glar: n = 24 • 8 Patientenentscheidung • 5 Unerwünschte Ereignisse • 3 *Lost To Follow Up* • 3 Entscheidung des Arztes • 2 keine Compliance • 1 Protokollverletzung • 2 Todesfall
14	Aufnahme /Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Patienten und der Nachbeobachtung	• geplanter erster randomisierter Patient: 26.05.2010 • geplanter letzter Patient: 28.11.2012 • tatsächlicher erster randomisierter Patient: 05.05.2010 • tatsächlicher letzter Patient: 23.11.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminaselevel, ANCOVA: *Analysis Of Covariance*, BMI: *Body Mass Index*, CrCl: Kreatinin *Clearance*, d: *day*, dL: Deziliter, Dula: Dulaglutid, DPP: Dipeptidyl-Peptidase, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D: EuroQoL *5 Dimension*, ET: *Early Termination*, eCRFs: *electronic Case Report Forms*, FSG: *Fasting Serum Glucose*, FDA: *Food and*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Drug Administration, GCP: *Good Clinical Practice*, Glar: Insulin glargine, Glim: Glimepirid, GLP-1: *Glucagon-like* Peptide-1, HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, HOMA2-%B: *Homeostasis Model Assessment 2 Steady-State Beta (B)-Cell Function*, HOMA2-%S: *Homeostasis Model Assessment 2 Steady-State Insulin Sensitivity*, IC: *Informed Consent*, ICD: *Informed Consent Document*, ITT: *Intention-To-Treat Population*, IVRS: *Interactive-Voice-Response System*, APPADL: *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living Questionnaire*, IWIW-SP: *Impact Of Weight On Self-Perception*, KI: Konfidenzintervall, LBSS: *Low Blood Sugar Survey*, L: Liter, LOCF: *Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward*, LV30: *30 Days After Last Study Visit*, MEN 2: Multiple Endokrine Neoplasie, Met: Metformin, mg: Milligramm, min: Minute, ml: Milliliter, mmol: Millimol, MMRM*: Mixed-Model Repeated Measure*, NYHA: *New York Heart Association*, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, pg: Picogramm, PP: *Per-Protocol Population*, PR: Pulsrate, PRO: *Patient-Reported Outcome*, REML: *Restricted Maximum Likelihood*, RET: *Rearranged During Transfection*, SAP: *Statistical Analysis Protocol*, SUE: schwere unerwünschte Ereignisse, SD: Standard Abweichung, SMBG: *8-Point Self-Monitored Blood Glucose*, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus,UE: unerwünschte Ereignis, ULN: *Upper Limit of Normal*, V: *Visit*; WHO: *World Health Organization*, Wo.: Woche(n), z.B.: zum Beispiel		

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



*: Zusammenfassung aller Patienten, die die Studie bis Wo. 52 abgebrochen haben
**: Zusammenfassung aller Patienten, die die Studie bis Wo. 78 abgebrochen haben

Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie H9X-MC-GBDB

Eingeschlossene Studien – indirekte Vergleiche

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LAPTOP (Janka 2005)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel (24 Wo.)** Vergleich von Sicherheit und Effektivitätt der Kombination von OAMs (oralen antihyperglykämischen Medikationen: Glimepiride und Metformin) und der einmal täglichen Verabreichung von Basalinsulin gegenüber der 2-mal täglichen Gabe von *premixed*-Insulin bei Patienten mit Typ-2 Diabetes, die durch die Gabe von OAMs nicht ausreichend kontrolliert werden. Dazu wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert nach 24 Wo. ermittelt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1 **Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmer **Verblindung**: *open-label* **Studienhorizon**t: primär 24 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:** Patienten mit T2DM, die durch die Therapie mit Sulfonylharnstoff und Met unzureichend glykämisch kontrolliert waren.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /Patienten	**Einschlusskriterien**: 1. Alter 35 – 75 Jahre 2. T2DM ≥ 1Jahr 3. Behandlung mit stabiler Dosis eines Sulfonylharnstoff und Met ≥ 1 Monat 4. BMI ≤ 35 kg/m^2 5. HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % 6. FBG ≥ 120 mg/dL (≥ 6,7 mmol/L) **Ausschlusskriterien**: 1. Zusätzliche Medikation durch andere orale Blutglukose-senkende Arzneimittel als die Studienmedikation 2. Vorherige Medikation durch Insulin > 3 Tage 3. Ketoazidose in der Vorgeschichte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 66 Studienzentren in 10 europäischen Ländern (Österreich, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz und Vereinigtes Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Alle Gruppen** *Screening*: 1 - 4 Wo. • Vorhergehende Therapien mit Sulfonylharnstoffen wurden durch 3 oder 4 mg Glim ersetzt

		• ≥ 850 mg Met <u>Insulin Behandlungsalgorithmen:</u> *Startdosierungen*: Insulin glargin und *premixed*-Insulin je 10 Units. *Behandlungszeiten:* Insulin glargin 1mal täglich am Morgen; *premixed*-Insulin vor dem Frühstück und vor dem Abendessen. *Dosisanpassungen:* in den ersten acht Wochen wöchentlich, danach zweiwöchentlich. Zielwert der Nüchternserumglukose: 100 mg/dL (5,6 mmol/L) Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 100 - 120 mg/dL sollte die Dosis um 2 Units erhöht werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 120 - 140 mg/dL sollte die Dosis um 4 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 140 - 160 mg/dL sollte die Dosis um 6 Units gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukose-Wert von > 160 sollte die Dosis um 8 Units gehoben werden **Glar + Met + Glim** Behandlungsphase: 0. - 24. Wo. • Vorhergehende Therapien mit Sulfonylharnstoffen wurden durch 3 oder 4 mg Glim ersetzt • ≥ 850 mg Met/d • 1 mal täglich Glar ***premixed*-Insulin** Behandlungsphase: 0. - 24. Wo. • 2 mal täglich *premixed*-Insulin (70 % NPH Insulin, 30 % Humaninsulin)
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, 24 Wo.</u> • Veränderung des HbA_{1c}-Wert vom Ausgangswert <u>Sekundäre Ziele, bis zu 24 Wo.</u> • HbA_{1c}-Wert • FBG • Anteil Patienten mit FBG ≤ 100 mg/dL (≤ 5,6 mmol/L) • Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 7,0 % • Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 7,0 % ohne nächtliche Hypoglykämien • Mittlere Blutglukose vom 8-Point SMBG **Sicherheit** <u>Sekundäre Ziele, 24 Wo.</u> • Anteil Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen (< 60 mg/dL) • Frequenz der hypoglykämischen Ereignisse (< 60 mg/dL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf der Annahme einer Standardabweichung von 1,3 %, einer absoluten Differenz von 0,4 % für die HbA_{1c}-Reduktion zwischen den Behandlungsar-

		men, mit einem Standardfehler α von 0,05 (2 seitig) und einem β Fehler von 0,2 mit 167 Patienten je Behandlungsarm bestimmt. • *Screening*: 511 Patienten, 371 Studienteilnehmer erfüllten die Kriterien für die Randomisierung und die „Intent-to-Treat“ Population umfasste 364 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse** Keine Angaben **Vorzeitiger Studienabbruch** Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	*Randomization Schedule*
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Strata** • Studienzentrum • Zentraler Randomisierungs-Service in elektronischer Falldokumentationsform „InForm“ (Phaseforward, Maidenhead, U.K.)
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** Behandlungskodierungen **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** Keine Angaben **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) *open label* a) *open label* b) keine Angabe
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant, da *open label*
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Für alle binären Endpunkte** • Cochran-Mantel-Haenszel Test **Für alle kontinuierlichen Endpunkte** • ANCOVA, adjustierte Mittelwerte, 2 seitiges 95 % KI, Signifikanzniveau α = 0,05 **Studienpopulation** • ITT-Analyse: alle Patienten, die min. 1 Dosis der Studienmedikation (Intervention) erhalten haben **Software** • SAS (Version 8.2, SAS Institute, Cary, NC)
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 = 371 b) n = 364 Interventionsgruppe Glar + Met + Glim: n = 177 Kontrollgruppe *premixed*-Insulin: n = 187 c) n = 329 Interventionsgruppe Glar + Met + Glim: n = 170 Kontrollgruppe premixed-Insulin : n = 159
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Angaben bezogen auf 24 Wochen Studiendauer:** Interventionsgruppe Glar + Met + Glim: n = 7 • 3 *Lost To Follow Up* • 4 Andere Kontrollgruppe *premixed*-Insulin: n = 28 • 12 Patientenentscheidung • *2 Lost To Follow Up* • 5 Mangelnde Wirksamkeit • 9 Andere
14	Aufnahme /Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Patienten und der Nachbeobachtung	12/2001 – 08/2003
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*, d: *day*, dL: Deziliter, FBG: *Fasting Blood Glucose*, Glar: Insulin glargine, Glim: Glimepirid, HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, ITT: *Intention-To-Treat Population*, KI: Konfidenzintervall, L: Liter, Met: Metformin, mG: Milligramm, mmol: Millimol, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, SMBG: *Self-Monitored Blood Glucose*, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus, Wo.: Woche(n)

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

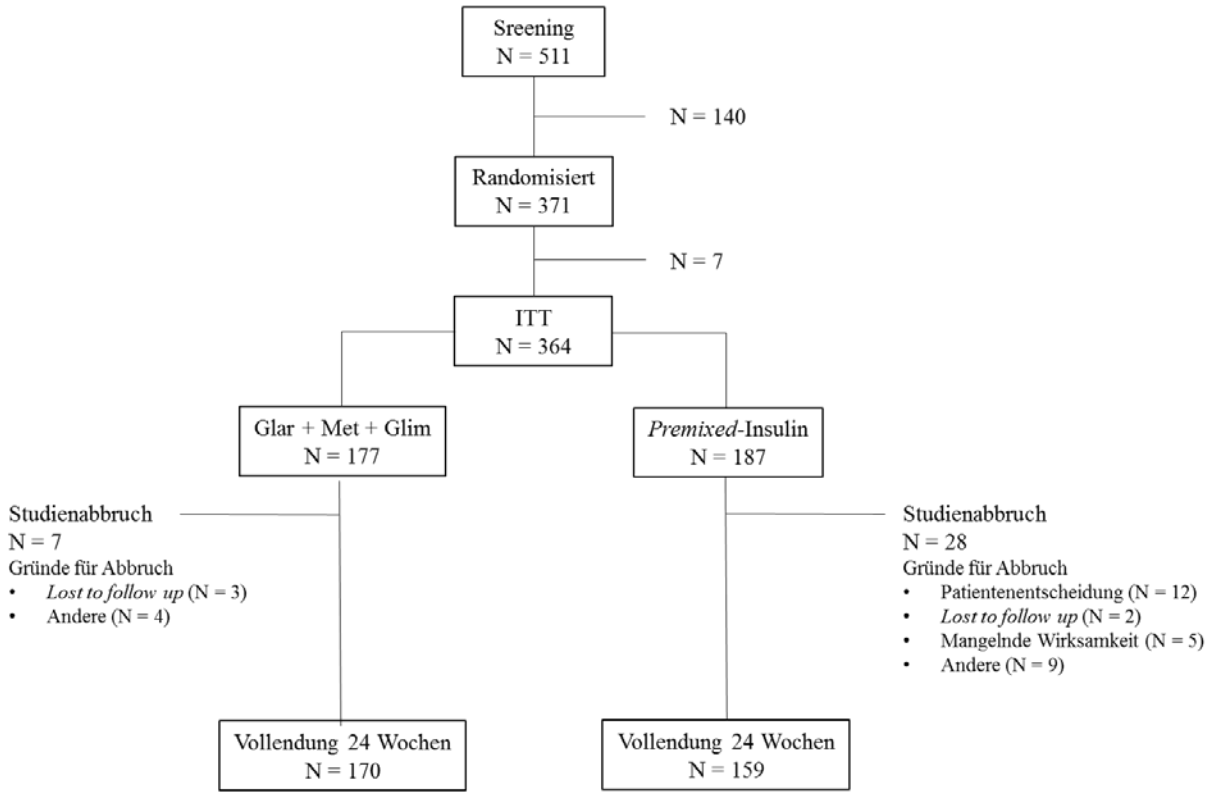


Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie LAPTOP

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 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDB

Studie: H9X-MC-GBDB

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (89)	A
Studienbericht (78)	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A Abschnitt 7: *Investigational Plan, 7.1. Summary of Study Design*
A Abschnitt 9: *Treatment, 9.3. Method of Assignment to Treatment*
B Abschnitt 9: *Investigational Plan, 9.1. Overall Study Design and Plan: Description*
B Abschnitt 9.4: *Treatments, 9.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> 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*

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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: Aufgrund des *open-label* (vs. aktive Vergleichssubstanz) 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 „Übliche“ Endpunkte berichtet, und die meisten Endpunkte sind reine Messwerte (HbA_{1c}-Wert, Gewicht) oder werden über 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 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 – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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.
Verschiedene Aspekte mildern das, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrungspotenzial ab. Das Ausmaß der „Langzeit-“ Blutglukosekontrolle reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}-Wert) 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}-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. 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 – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} *Composite Endpoints*

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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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.

Verschiedene Aspekte mildern das, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrungspotenzial ab. Das Ausmaß der „Langzeit-“ Blutglukosekontrolle, als Teil der *Composite* Endpunkte reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}-Wert) ist ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Das Körpergewicht, welches ebenfalls Teil der Endpunkte war, ist ein ebenso objektiver Messwert und auch Hypoglykämien wurden über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert.
Alle Messwerte wurden verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor Studienteam war hinsichtlich dieser Messwerte verblindet.
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. 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*, 9.4.6. *Blinding*
C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 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*, 9.4.6. *Blinding*
B Abschnitt 9.6: *Efficacy and Safety Variables*, 9.6.2.3.3. *Cardiovascular Events*
C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung der Endpunkterheber hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde verblindet. Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinter¬ventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinter-ventionen)) 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 9.8: *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-fatale 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 Studienmedikationseinnahme 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 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*, 9.4.6. *Blinding*
B Abschnitt 9.6: *Efficacy and Safety Variables*, 9.6.2.3.3. *Cardiovascular Events*
C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt. Lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde verblindet. 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 9.8: *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 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 Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Endpunkt: Morbidität –Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre 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 Studienmedikationseinnahme 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*, 9.4.6. *Blinding*
C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 Studienmedikationseinnahme 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 Studienmedikationseinnahme 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 Studienmedikationseinnahme 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 Studienmedikationseinnahme 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 erstellt und die Ergebnisse entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet. Darüber hinaus wurden die Patienten neben Diät, 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: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt, lediglich hinsichtlich der Dosierung der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wurde 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 9.8: *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 Studienmedikationseinnahme 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.

Bewertung zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAPTOP (Janka 2005)

Studie: LAPTOP

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Registerbericht (86)	A
Janka 2005 (2)	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: *Research Design and Methods*

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

B: Abschnitt: *Research Design and Methods*

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

B: Abschnitt: *Research Design and Methods*

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A:Abschnitt: *Study Design*
B:Abschnitt: *Research Design and Methods*
Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A:Abschnitt: *Study Design*
B:Abschnitt: *Research Design and Methods*
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, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A:Abschnitt: *Study Arm(s)*
B: Abschnitt: *Research Design and Methods*
Begründung: zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen stattfand, zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien vorgenommen wurden 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 – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

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: 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:

B: Abschnitt: *Statistical analyses*
B: Abschnitt: *Results*

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

B: Abschnitt: *Results, Glycemic control*
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:

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (LAPTOP (Janka 2005)) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, soadss die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

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: 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:

B: Abschnitt: *Statistical analyses*
B: Abschnitt: *Results*

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

B: Abschnitt: *Results, Weight gain*

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:

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (LAPTOP (Janka 2005)) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

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: *Research Design and Methods*

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:

B: Abschnitt: *Statistical analyses*
B: Abschnitt: *Results*

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

B: Abschnitt: *Results, Hypoglycemia*

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:

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (LAPTOP (Janka 2005)) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

Endpunkt:– Sicherheit/Nebenwirkungen

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: 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:

B: Abschnitt: *Statistical analyses*
B: Abschnitt: *Results*

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

B: Abschnitt: *Results, Adverse events*

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:

Begründung: Aufgrund des *open-label* Designs wird das Verzerrungspotential des Endpunkts als hoch eingestuft. Darüber hinaus lagen nur ein Registereintrag und eine Publikationen (LAPTOP (Janka 2005)) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vor, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung und das Fehlen sonstiger Aspekte nicht abschließend beurteilt werden konnte.

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 Patientenanzahlen 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 zu Gunsten 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: