

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 D

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

Medizinischer Nutzen und medizini-
scher Zusatznutzen, Patientengruppen
mit therapeutisch bedeutsamem Zu-
satznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	15
Abkürzungsverzeichnis.....	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	94
4.2.1 Fragestellung.....	94
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	100
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	102
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	144
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	160
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	162
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	179
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	181
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	184
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	184
4.3.1.3.1.4 Sicherheit/Nebenwirkungen – RCT.....	286
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	502
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	502
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	504
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	504
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	504
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	505
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	505
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	505
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	507
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	507
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	507
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	507
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	508
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	508
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	508
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	508
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	509
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	509
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	512
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	588
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	589
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	589

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	589
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	589
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	590
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	592
4.7	Referenzliste	593
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		601
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		608
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		610
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		611
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		617
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		629

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid	24
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	26
Tabelle 4-3: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert	33
Tabelle 4-4: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und ≤ 6,5 %	35
Tabelle 4-5: Hypoglykämiedefinitionen.....	38
Tabelle 4-6:Zusammenfassende Darstellung – Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> (Blutglukose-cut-off 54 mg/dL (3,0 mmol/L))“	42
Tabelle 4-7:Zusammenfassende Darstellung – Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> (Blutglukose-cut-off 70 mg/dL (3,9 mmol/L))“	44
Tabelle 4-8:Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – <i>Composite Endpunkte</i>	48
Tabelle 4-9: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes.....	53
Tabelle 4-10: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes - Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-11: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des BMI	56
Tabelle 4-12: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP	60
Tabelle 4-13: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – „Hypoglykämien“	69
Tabelle 4-14: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen –Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr	75
Tabelle 4-15: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen	83
Tabelle 4-16: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens	92
Tabelle 4-17: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid	97
Tabelle 4-18: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	100
Tabelle 4-19: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage	108
Tabelle 4-20: Übersicht der Analyseansätze für dichotome Endpunkte	114
Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-24: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	166
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I).....	167
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)	168
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)	169
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV).....	170
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (V)	171
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VI).....	172
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I).....	182
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)	183
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“	186
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-39: 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	191
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert – Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Veränderungen der Nüchternserumglukose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderungen der SMBG Werte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Tägliche Gesamt-Insulindosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Tägliche Insulindosis (Insulin lispro)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> “	211

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes und des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“	229
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Veränderungen des Körpergewichtes und des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes - Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Veränderungen des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität“	240
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Kardiovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Zerebrovaskuläre Morbidität“	246
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Zerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Zerebrovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Vaskulärer nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität“ ..	251
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „EQ-5D (<i>The European Quality of Life – 5 Dimensions</i>)“ ...	260
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „APPADL/IW-SP (<i>Ability to Perform Activities of Daily Living/Impact of Weight on Self-Perception</i>)“	275
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - APPADL/IW-SP“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „LBSS (<i>Low Blood Sugar Survey</i>)“	281
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“	287
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Hypoglykämien (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	291
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	294
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	296
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr“ (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	299
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wertes zum Ausgangswert“	330
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich	331
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ethnizität: lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft	332
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Werts zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Abstammung: indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch.....	333
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	335
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Veränderung des HbA _{1c} -Werts zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert des BMI: < medianer BMI (31,9 kg/m ²), ≥ medianer BMI (31,9 kg/m ²).....	336
Tabelle 4-86: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %“	340
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	341
Tabelle 4-88: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 %“	343

Tabelle 4–89: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert - Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“	344
Tabelle 4–90: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien“	345
Tabelle 4–91: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien“	346
Tabelle 4–92: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“	347
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)	348
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	349
Tabelle 4–95: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“	352
Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)	353
Tabelle 4–97: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 %“	355
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA _{1c} – <i>Composite Endpoints</i> : Anteil der Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)	356
Tabelle 4–99: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“	358
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich/männlich.....	359
Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Länder: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Griechenland, Kanada, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika.....	360
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre) und ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)	366
Tabelle 4–103: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“	369

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	370
Tabelle 4-105: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ “	372
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	373
Tabelle 4-107: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“	375
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Veränderungen des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich.....	376
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Veränderungen des <i>Body Mass Index</i> (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)	377
Tabelle 4-110: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis“	379
Tabelle 4-111: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zerebrovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis“	380
Tabelle 4-112: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen mikrovaskulären Ereignis“	381
Tabelle 4-113: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen makrovaskulären Ereignis“	382
Tabelle 4-114: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D UK population-based Index Score“	383
Tabelle 4-115: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D <i>Visual Analog Scale Health State Score</i> “	384
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D <i>Visual Analog Scale Health State Score</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).	385
Tabelle 4-117: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL“	387
Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich	388
Tabelle 4-119: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IW-SP“	390
Tabelle 4-120: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS <i>Behavior Section Score</i> “	391
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS <i>Behavior Section Score</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	392
Tabelle 4-122: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS <i>Worry Section Score</i> “	394

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Behavior Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich	395
Tabelle 4-124: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“	397
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre).....	398
Tabelle 4-126: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“	400
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre).....	401
Tabelle 4-128: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“	403
Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)	404
Tabelle 4-130: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“	406
Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre).....	407
Tabelle 4-132: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“	409
Tabelle 4-133: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“	410
Tabelle 4-134: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“	411
Tabelle 4-135: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“	412
Tabelle 4-136: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, schwere“	413
Tabelle 4-137: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“	414

Tabelle 4–138: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“	415
Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	416
Tabelle 4–140: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“	418
Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)	419
Tabelle 4–142: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“	421
Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	422
Tabelle 4–144: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“	424
Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	425
Tabelle 4–146: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“	427
Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	428
Tabelle 4–148: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“	430
Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	431
Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)	432
Tabelle 4–151: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“	435

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	436
Tabelle 4-153: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Todesfälle“	438
Tabelle 4-154: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE“	439
Tabelle 4-155: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE“ ...	440
Tabelle 4-156: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“	441
Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre).....	442
Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich).....	443
Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	444
Tabelle 4-160: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“	447
Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre).....	448
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich).....	449
Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	450
Tabelle 4-164: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Nausea“	453
Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Nausea“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)	454
Tabelle 4-166: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe“	456
Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre).....	457

Tabelle 4–168: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse, Erbrechen“	459
Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse, Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)	460
Tabelle 4–170: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Appetitlosigkeit“	462
Tabelle 4–171: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: die Schilddrüse betreffende Ereignisse, Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE“	463
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: die Schilddrüse betreffende Ereignisse, Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)	464
Tabelle 4-173: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens	468
Tabelle 4-174: Übersicht der Ergebnisse für die wichtigsten <i>Composite Endpoints</i>	476
Tabelle 4-175: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	502
Tabelle 4-176: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	502
Tabelle 4-177: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	503
Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	503
Tabelle 4-179: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	503
Tabelle 4-180: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	505
Tabelle 4-181: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	506
Tabelle 4-182: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	506
Tabelle 4-183: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen.....	508
Tabelle 4-184: Einstufung der Beleglage	510
Tabelle 4-185: Hypoglykämiedefinitionen.....	517
Tabelle 4-186: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} -Wert	546
Tabelle 4-187: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} < 7 % und ≤ 6,5 %“	547
Tabelle 4-188: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle.....	548
Tabelle 4-189: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} - <i>Composite Endpoints</i> “	549
Tabelle 4-190: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes.....	553

Tabelle 4-191: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes - Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	554
Tabelle 4-192: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des BMI	555
Tabelle 4-193: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Kardiovaskuläre Morbidität	556
Tabelle 4-194: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Zerebrovaskuläre Morbidität	557
Tabelle 4-195: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität	558
Tabelle 4-196 : Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D	561
Tabelle 4-197: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (Index)	567
Tabelle 4-198: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (VAS).....	567
Tabelle 4-199: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP	568
Tabelle 4-200: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS	568
Tabelle 4-201: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – „Hypoglykämien“	570
Tabelle 4-202: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr	576
Tabelle 4-203: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen	578
Tabelle 4-204: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens	585
Tabelle 4-205: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	588
Tabelle 4-206: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien	592
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDD.....	617
Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDD	630

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	209
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	227
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	238
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	244
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	249
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	258
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	273
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	279
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	285
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	327
Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie H9X-MC-GBDD	628

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
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
al.	alii
ALT	Alanin-Transaminasespiegel
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Analysis of Covariance
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ARD	absolute Risikodifferenz
AWARD-4	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-4
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CEC	Clinical Event Classification
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
CKD	Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm

Abkürzung	Bedeutung
Dula	Dulaglutid
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ED	Einzeldosis
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EQ-5D	The European Quality of Life - 5 Dimensions
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	Insulin glargin
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
HLT	High Level Terms
HR	Heart Rate (Herzfrequenz)
IC	Informed Consent (Einverständniserklärung)
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive-Voice-Response System (Sprachdialogsystem)
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	Liter
LBSS	Low Blood Sugar Survey
Lisp	Insulin lispro
LKW	Lastkraftwagen
LOCF	Last Observation Carried Forward
LV	Last Visit
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
Met	Metformin
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-model repeated Measure
MRI	Magnetresonanz Darstellung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
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 Therapie des Typ-2-Diabetes
NYHA	New York Heart Association
OAD	orale Antidiabetika
OAM	orale antihyperglykämische Medikamente
OR	Odds Ratio (Chancen- oder Quotenverhältnis)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP-Population	Per-Protocol Population

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred Terms
q. d. bzw. QD	einmal täglich (quaque die)
q. wk.	einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted maximum likelihood
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	relatives Risiko
RS	Randomisierte Population
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
s. c.	subcutaneous (subkutan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose (Blutglukoseselbstkontrolle)
SMQ	Standardized MedDRA queries
SOC	System Organ Class (nach MeDRA)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TDI	Total Daily Insulin Dosis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
tgl.	täglich
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOS	The Obesity Society
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
U	Units
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom

Abkürzung	Bedeutung
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper Limit of Normal
V	Visit
v. a.	vor allem
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Zusammenfassung:

Für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin (Insulin lispro) mit oder ohne Metformin wird basierend auf einer direkt vergleichenden Studie ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Humaninsulin (hier: Insulin glargin plus Insulin lispro) mit oder ohne Metformin festgestellt.

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

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

Dabei kam es unter der Behandlung mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg/1,5 mg) trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins zu einer im Vergleich zum Ausgangswert signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. Der Gruppenunterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderung war statistisch signifikant. Dieser Einfluss machte sich in Bezug auf die Veränderung des BMI/Körpergewicht bemerkbar und stand in klarem Gegensatz zur negativen Beeinflussung dieser Parameter durch die ZVT.

Im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin plus Insulin lispro mit oder ohne Metformin (ZVT) konnte Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) sowohl den Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie als auch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant senken.

Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zeigte seinen Vorteil gegenüber der ZVT insbesondere anhand kombinierter Endpunkte von HbA_{1c}-Reduktion, Reduktion des Körpergewichtes und Verminderung der Hypoglykämierate. So erreichten zum Beispiel unter Dulaglutid signifikant mehr Patienten HbA_{1c}-Werte $< 7\%$ ohne nächtliche und/oder schwere Hypoglykämien und/oder ohne Gewichtszunahme als unter der ZVT.

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

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs zwischen Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin, zeigen, dass mit Dulaglutid eine bessere glykämische Kontrolle bei verringerter Hypoglykämierate und ohne Gewichtszunahme erreicht werden kann. Damit erweist sich die Kombination von Dulaglutid und Insulin lispro als mögliche Alternative zu einer intensivierten Insulintherapie (ICT), die als Therapie mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien gilt, und die im Allgemeinen auch mit dem Risiko einer Gewichtszunahme verbunden ist. Dulaglutid bietet daher eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß AM-NutzenV und bedeutet eine deutliche Verbesserung des therapeutischen Nutzens für die Patienten.

Fragestellung

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

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

Die Bewertung erfolgte in den Kategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *Sicherheit/Nebenwirkungen* und auf Grundlage derjenigen klinischen Endpunkte, mit denen diese Kategorien in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert wurden:

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

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität*	
Morbidität	
	Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle 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 (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und Todesfälle wurden von unabhängigen, verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt. zerebrovaskuläre Morbidität*** Zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder transiente ischämische Ereignisse wurden von einem unabhängigen, verblindeten externen Sachverständigen-Komitee 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)

Nutzendimension	Endpunkte
Sicherheit/Nebenwirkungen	
	Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr) Todesfälle Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ** Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) *** Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Es wurden <i>Preferred Terms</i>, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen, berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den <i>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</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SMBG: <i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Datenquellen

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, 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 Blutzuckerkontrolle erreichen.
E2	Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche) und Insulin lispro (nach Behandlungsalgorithmus) mit oder ohne Metformin
E3	Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Insulin glargin und Insulin lispro (beide nach Behandlungsalgorithmus) mit oder ohne Metformin
E4	Endpunkte	mindestens einer der in Tabelle 4-1 genannten patientenrelevanten Endpunkte
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥ 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt*
Ausschlusskriterien		Details
A1	Studienpopulation	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten mit Typ 2 Diabetes
A2	Intervention	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Dulaglutid bezogen auf das Anwendungsgebiet
A3	Vergleichstherapie	andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
A4	Endpunkte	keiner der oben (Tabelle 4-1) genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
A5	Studientypen	nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, <i>Case Reports</i>
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
* Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. <i>clinicaltrials.gov</i>) können ebenfalls berücksichtigt werden		
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: <i>World Health Organization</i>		

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

Die Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie wurde anhand der Informationen aus Studienprotokoll und Studienbericht in zwei sequentiellen Schritten bewertet. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie 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 und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren.

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

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

Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte wurden den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen *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 gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung 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 therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
2. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Im vorliegenden Dossier wurden eine Verringerung des Hypoglykämierisikos in Kombination mit einer HbA_{1c}-Reduktion mit oder ohne Gewichtsreduktion, sowie die Verringerung nächtlicher und oder schweren Hypoglykämien als beträchtlicher Zusatznutzen angesehen.
3. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Verringerung der Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts, BMI können beispielsweise als geringer Zusatznutzen betrachtet werden.
4. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.
5. Es ist kein Zusatznutzen belegt.
6. Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsgebiet ist die pivotale Studie AWARD-4 (H9X-MC-GBDD) mit dazugehörigem Studienprotokoll und Studienbericht. Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die im SGB V definierten patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Die in der folgenden Beschreibung dargestellten Ergebnisse stellen den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne Metformin, heraus.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf einer direkt vergleichenden RCT. AWARD-4 vergleicht die Behandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro mit oder ohne Metformin¹) gegenüber Insulin glargin (in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro mit oder ohne Metformin²). In den Behandlungsgruppen waren entsprechend entweder beide Insuline (basal und prandial) oder das prandiale Insulin nach den im Studienprotokoll vorgegebenen Algorithmen zieltritiert (1). Die Bewertungsgrundlage entspricht der Evidenzstufe Ib (gem. § 35a Absatz 1 SGB V).

Mortalität:

Da Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes erfasst. Es gab zum Zeitpunkt Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-15). Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Statistik jedoch begrenzt.

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

² im Dokument nur als Insulin glargin Arm bezeichnet, auf die Nennung von Insulin lispro und Metformin wird im Folgenden verzichtet

Morbidität:Blutglukosekontrolle:

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA_{1c}-Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Die Senkung des HbA_{1c} ist sowohl von unmittelbarer als auch mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität, Mortalität) verbunden (2). Als weiteres Maß der Blutglukosekontrolle wurden der Blutglukosespiegel aus der Selbstmessung und der Nüchternblutglukosespiegel ausgewertet und berichtet.

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukose und des HbA_{1c}-Werts sind ein zentrales Ziel der Diabetestherapie. Die NVL 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 (3). In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (4, 5). Daher wurde auf der Basis der empfohlenen Zielwerte in Anlehnung an diese nationalen und internationalen Leitlinien der Anteil der Patienten ausgewertet, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % sowie $\leq 6,5$ % erreichten. Darüber hinaus wurde analysiert, welcher Anteil der Patienten HbA_{1c}-Werte unterhalb dieser Werte erreicht hatten, ohne dass Hypoglykämien und/oder eine Gewichtszunahme aufgetreten waren.

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

sowie mit einer Gewichtsreduktion um 3 % (6), 5 % und 10 % (3) in Beziehung gesetzt und ausgewertet.

Die Betrachtung dieser kombinierten Endpunkte hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeiten in Relation zur HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen oben beschriebener Therapiezielbereiche bewertet werden kann.

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert:

Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert

Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg kam es zum Zeitpunkt 26 Wochen zu einer Reduktion des HbA_{1c} um durchschnittlich 1,59 % bzw. 1,64 % im Vergleich zu einer Reduktion unter Insulin glargin um durchschnittlich 1,41 %. Es ergaben sich Mittelwertdifferenzen von -0,17 % bzw. -0,22 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin mit statistisch signifikantem Vorteil für Dulaglutid (Tabelle 4-3). Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte (für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) um 1,42 %, 1,48 % und 1,23 % reduziert, und es ergaben sich statistisch signifikante Mittelwertdifferenzen von -0,19 % bzw. -0,25 % zwischen Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin (Tabelle 4-3). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-38). Die Ergebnisse der Subpopulation von Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % sind mit denen der ITT-Population bezüglich der Veränderung des HbA_{1c} gleichgerichtet. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich die Robustheit des relevanten Therapieeffektes.

Bezüglich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin^o	
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg^o	-0,17 [-0,33; -0,02]; 0,015/-0,19 [-0,37; -0,02]; 0,014	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg	-0,22 [-0,38; -0,07]; 0,015/-0,25 [-0,42; -0,07]; 0,005	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)[#]		
Dulaglutid 0,75 mg	-0,16 [-0,34; 0,02]; 0,081/-0,20 [-0,40; 0,01]; 0,061	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg	-0,18 [-0,36; 0,00]; 0,055/-0,22 [-0,42; -0,01]; 0,038	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/geringen Zusatznutzen
LOCF-Analysen ^o + Insulin lispro (± Metformin) [#] Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MWD: Mittelwertsdifferenz Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.9./11.10.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.0.3.		

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

Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg 69,0 % und 67,6 % und unter Insulin glargin 56,8 % der Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 56,3/58,5 % und 49,3 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin einen HbA_{1c}-Wert < 7 %. Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bezüglich des Anteils Patienten, die einen HbA_{1c} < 7 % erreichten, gegenüber Insulin glargin statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-4). Hinsichtlich des Erreichens eines HbA_{1c} ≤ 7,0 % war Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch und Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant überlegen gegenüber Insulin glargin (Tabelle 4-4). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit Baseline HbA_{1c}-Werten ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten, sind für die Subpopulation und die ITT-Population gleichgerichtet, jedoch für die Subpopulation nur zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-4).

Der Anteil der Patienten, die ein $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5 \%$ erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 43,0/48,0 % und 37,5 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 34,7/36,7 % und 30,4 % der Patienten in den Gruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin einen HbA_{1c} -Wert $\leq 6,5 \%$. Hinsichtlich des Erreichens eines $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5 \%$ war Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen numerisch überlegen und Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant überlegen gegenüber Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid in beiden Dosierungen numerisch überlegen (Tabelle 4-4). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit *Baseline* HbA_{1c} -Werten $\geq 7,5 \%$ und $\leq 11,0 \%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert $\leq 6,5 \%$ erreichten, sind für die Subpopulation mit denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch zeigte sich für die Subpopulation im Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg keine statistisch Signifikanz (Tabelle 4-4).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem HbA_{1c} von $< 7 \%$ bzw. $\leq 6,5 \%$ zeigte sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren bis geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}, 26/52 Wochen				
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,69 [1,194; 2,392]; 0,003/ 1,33 [0,950; 1,852]; 0,096	1,21 [1,067; 1,382]; 0,003/ 1,14 [0,976; 1,338]; 0,096	0,122 [0,042; 0,201]; 0,004/ 0,070 [-0,012; 0,153]; 0,115	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,59 [1,125; 2,248]; 0,008/ 1,45 [1,039; 2,032]; 0,029	1,19 [1,045; 1,358]; 0,008/ 1,19 [1,017; 1,387]; 0,029	0,109 [0,028; 0,189]; 0,011/ 0,093 [0,010; 0,175]; 0,016	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,58 [1,082; 2,316]; 0,018/ 1,28 [0,885; 1,856]; 0,189	1,20 [1,031; 1,396]; 0,018/ 1,14 [0,939; 1,374]; 0,189	0,109 [0,020; 0,199]; 0,023/ 0,062 [-0,030; 0,154]; 0,223	Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,37 [0,932; 2,002]; 0,109/ 1,39 [0,953; 2,023]; 0,087	1,14 [0,972; 1,332]; 0,109/ 1,18 [0,976; 1,425]; 0,087	0,076 [-0,016; 0,168]; 0,132/ 0,082 [-0,011; 0,175]; 0,106	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,26 [0,894; 1,762]; 0,189/ 1,22 [0,853; 1,736]; 0,279	1,15 [0,935; 1,404]; 0,189/ 1,14 [0,898; 1,451]; 0,279	0,055 [-0,027; 0,136]; 0,220/ 0,043 [-0,035; 0,121]; 0,321	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,54 [1,097; 2,158]; 0,012/ 1,33 [0,935; 1,896]; 0,112	1,28 [1,053; 1,555]; 0,012/ 1,21 [0,956; 1,531]; 0,112	0,105 [0,023; 0,187]; 0,016/ 0,064 [-0,015; 0,142]; 0,134	Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,04 [0,709; 1,532]; 0,832/ 1,01 [0,672; 1,533]; 0,944	1,03 [0,803; 1,314]; 0,832/ 1,01 [0,750; 1,362]; 0,944	0,010 [-0,079; 0,098]; 0,909/ 0,003 [-0,080; 0,086]; 1,000	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,31 [0,890; 1,925]; 0,171/ 1,20 [0,796; 1,811]; 0,384	1,18 [0,931; 1,494]; 0,171/ 1,14 [0,851; 1,520]; 0,384	0,064 [-0,027; 0,155]; 0,203/ 0,038 [-0,048; 0,123]; 0,444	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
° + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen # Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % ARD: absolute Risikodifferenz; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1), Tabelle GBDD.11.11.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE. 1.1.1.-1.1.2. (251 und 27)				

Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Nur eine geringe Anzahl Patienten brachen die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle ab. Unter Dulaglutid (0,75 bzw. 1,5 mg) war dies bei sieben Patienten bzw. 2,4 % der Patienten, einem Patienten bzw. 0,3 % der Patienten und bei Insulin glargin bei 2 Patienten (entsprechend 0,7 %) der Fall. Ein statistisches Signifikanzniveau wurde nicht erreicht (Tabelle 4-40).

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

Blutglukosekontrolle – HbA_{1c} - Composite Endpoints:

Das Auftreten von Hypoglykämien schränkt den therapeutischen Nutzen einer guten antihyperglykämischen Wirkung in vielen Fällen ein. Andererseits ist eine Therapie, die Hypoglykämien zu Lasten einer suffizienten glykämischen Kontrolle vermeidet, wenig zielführend. Eine gute Blutglukoseeinstellung fordert daher Euglykämie ohne Hyper- und Hypoglykämien. Insbesondere rezidivierende Unterzuckerungen, mit der möglichen Konsequenz von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (*hypoglycaemia unawareness*) sind zu vermeiden (3). Dies gelingt am besten durch den Einsatz von Therapien, die kein oder ein geringes Hypoglykämierisiko besitzen. Um sowohl die glykämische Kontrolle als auch die Nebenwirkungen zu bewerten, wurden kombinierte Endpunkte herangezogen:

Es wurden die Anteile an Patienten ermittelt, bei denen sich ein HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen ließ, ohne dass Hypoglykämien verschiedener Definitionen auftraten. Darüber hinaus wurde die Gewichtsentwicklung in zusammengesetzte Endpunkte einbezogen. Insbesondere für fortgeschrittene Phasen der Erkrankung und bei zunehmender Insulinresistenz wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes und auch in internationalen Leitlinien betont, dass neben der glukosesenkenden Behandlung die Vermeidung einer Gewichtszunahme beachtet und im günstigsten Fall eine Abnahme des Körpergewichts angestrebt werden sollte, und eine Gewichtsreduktion wird als wichtiges individuelles Therapieziel empfohlen (3, 5). Auch kann die Vermeidung einer Gewichtszunahme bzw. auch jede Gewichtsreduktion das Ergebnis der glykämischen Kontrolle positiv beeinflussen (siehe Modul 3).

Die Beurteilung der Hypoglykämien erfolgte unter Berücksichtigung zweier Schwellenwerte: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). Dabei entspricht der Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL sowohl der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (*American Diabetes Association*) als auch der aktuellen Empfehlung der EMA (*European Medicines Agency*) zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiete Diabetes (8, 9). 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*) (9). Der Schwellenwert von 56 mg/dL $\pm 3,1$ mmol/L entstammt älteren Empfehlungen und entspricht annähernd der 'Note for Guidance' der EMEA von 2002, die für klinische Studien einen gegenüber der klinischen Praxis niedrigeren Grenzwert (54 mg/dL $\pm 3,0$ mmol/L) fordert, um den Vorteil einer Behandlung gegenüber einer anderen sichern zu können (10).

Die Hypoglykämien wurden wie folgt operationalisiert:

Tabelle 4-5: Hypoglykämiedefinitionen

Art der Hypoglykämie:	Definition:
bestätigt symptomatisch	Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
asymptomatisch	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“ eingestuftsymptomatisch	Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne gemessene Blutglukosewerte, das aber aufgrund der Symptomatik wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde.
nächtlich	Jegliches Hypoglykämieereignis, das während der Schlafenszeit stattfand.
nicht-nächtlich	Jegliches Hypoglykämieereignis, das nicht während der Schlafenszeit stattfand.
unbestimmt	Ereignis ohne Angaben zu den typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
schwer	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 eine neurologische Regeneration, die der Normalisierung des Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde.
Quelle: Studienbericht (1)	

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 35,0/38,2 % und unter Insulin glargin bei 25,4 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es 30,0/32,4 % und 20,0 % der Patienten. In beiden Dulaglutid Behandlungsgruppen erreichten sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 61,0/62,6 % und unter Insulin glargin bei 40,4 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen hatte ein Anteil von 50,9/50,6 % und 34,3 % der Patienten diesen Endpunkt erreicht. In beiden Dulaglutid Behandlungsgruppen erreichten sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten nächtlicher/schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit *Baseline* $\leq 0\%$) erreicht hatten, für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 29,2/37,5 % und für Insulin glargin bei 8,9 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten 22,7/26,2 % bzw. 7,9 % der Patienten diesen Endpunkt erreicht. In beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wiesen sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein $HbA_{1c} < 7\%$ auf ohne an Gewicht zugenommen zu haben (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit *Baseline* $\leq 0\%$) und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien lag zum Zeitpunkt 26 Wochen in den Dulaglutid Armen bei 16,2/22,9 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei nur 5,4 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 12,3/15,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 4,6 % der Patienten unter Insulin glargin. Sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg erreichen (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

In den Dulaglutid-Armen 0,75 mg und 1,5 mg war der Patientenanteil, der ein HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien erreichte, zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 26,0/36,0 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin Arm bei 7,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 20,9/23,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 6,4 % der Patienten unter Insulin glargin. Sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien lag zum Zeitpunkt 26 Wochen im Dulaglutid-Arm bei 29,2/37,1 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 8,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 22,7/25,8 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 7,9 % der Patienten unter Insulin glargin. Sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von schweren Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Bei einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$) war der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien zum Zeitpunkt 26 Wochen im Dulaglutid-Arm bei 26,0/36,0 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 7,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 20,9/23,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 6,4 % der Patienten unter Insulin glargin. Sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-6: Zusammenfassende Darstellung – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpoints (Blutglukose-cut-off 54 mg/dL (3,0 mmol/L))“

	n (%)		n (%)		n (%)	
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie	
H9X-MC GBDD AWARD-4	Dulaglutid 0,75 mg [°] N = 293		Dulaglutid 1,5 mg [°] N = 295		Insulin glargin [°] N = 296	
HbA _{1c} < 7 % +	Woche 26	Woche 52	Woche 26	Woche 52	Woche 26	Woche 52
keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien	35,0	30,0	38,2	32,4	25,4	20,0
keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien + keine Gewichtszunahme	16,2	12,3	22,9	15,6	5,4	4,6
keine Gewichtszunahme, keine nächtlichen Hypoglykämien	26,0	20,9	36,0	23,6	7,9	6,4
keine schweren Hypoglykämien + keine Gewichtszunahme	29,2	22,7	37,1	25,8	8,9	7,9
keine nächtlichen oder schweren Hypoglykämien	61,0	50,9	62,6	50,6	40,4	34,3
keine nächtlichen oder schweren Hypoglykämien + keine Gewichtszunahme	26,0	20,9	36,0	23,6	7,9	6,4
° + Insulin lispro (± Metformin)						
Quelle: Studienbericht (1), <i>post-hoc</i> Analysen (7)						

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

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen wiesen 20,9/20,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, ein $HbA_{1c} < 7\%$ auf ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien. Im Insulin glargin-Arm war dies bei 12,9 % der Patienten der Fall. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es 18,8/19,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 12,5 % der Patienten unter Insulin glargin. Die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg führte sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch 52 Wochen zu einem statistisch signifikant höheren Patientenanteil mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien als eine Behandlung mit Insulin glargin (Tabelle 4-8). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % erreichten ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 52 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von ≤ 70 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien lag zum Zeitpunkt 26 Wochen im Dulaglutid-Arm bei 54,5/53,8 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 28,2 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 44,0/44,0 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 26,8 % der Patienten unter Insulin glargin. Sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg als bei einer Behandlung mit Insulin glargin erreichen (Tabelle 4-8). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien erreichten, zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von ≤ 70 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien war zum Zeitpunkt 26 Wochen im Dulaglutid-Arm mit 24,5/32,7 % (0,75/1,5 mg) statistisch signifikant höher als im Insulin glargin-Arm mit 6,1 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 18,8/19,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 5,0 % der Patienten unter Insulin glargin. Sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien erreichen als unter Insulin glargin (Tabelle 4-8). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7% ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien erreichten, zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von ≤ 70 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-7: Zusammenfassende Darstellung – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – *Composite Endpoints* (Blutglukose-cut-off 70 mg/dL (3,9 mmol/L))“

	n (%)		n (%)		n (%)	
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie	
H9X-MC GBDD	Dulaglutid 0,75 mg°		Dulaglutid 1,5 mg°		Insulin glargin°	
AWARD-4	N = 293		N = 295		N = 296	
HbA _{1c} < 7 % +	Woche 26	Woche 52	Woche 26	Woche 52	Woche 26	Woche 52
keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien	20,9	18,8	20,7	19,6	12,9	12,5
keine nächtlichen oder schweren Hypoglykämien	54,5	44,0	53,8	44,0	28,2	26,8
keine nächtlichen oder schweren Hypoglykämien + keine Gewichtszunahme	24,6	18,8	32,7	19,6	6,1	5,0
° + Insulin lispro (± Metformin)						
Quelle: Studienbericht (1), <i>post-hoc</i> Analysen (7)						

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ und einer Gewichtsreduktion von $\geq 3/5/10\%$

Zum Zeitpunkt 26 Wochen hatten 12,6/16,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion von $\geq 3\%$ des Ausgangsgewichts erreicht, während dies unter Insulin glargin nur von 2,9 % der Patienten erreicht wurde. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erfüllten im Dulaglutid-Arm (0,75/1,5 mg) 10,1/14,2 % der Patienten und 2,5 % der Patienten im Insulin glargin-Arm diese Kriterien. Zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, war dieser Unterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-8).

Eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ (bei einem HbA_{1c} -Wert $< 7\%$) konnten zum Zeitpunkt 26 Wochen in den beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen 7,9/6,2 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm 1,1 % der Patienten erreichen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen lag dieser Anteil in den Dulaglutid-Gruppen bei 5,4/7,3 % (0,75/1,5 mg) und in der Insulin glargin Gruppe bei 1,1 %. Zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen war dieser Unterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-8).

Zum Studienzeitpunkt 26 Wochen wiesen drei (1,1 %)/fünf (1,8 %) der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, ein $HbA_{1c} < 7\%$ bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ auf, während dies unter Insulin glargin keiner der Patienten erreichte. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es fünf (1,8 %)/vier (1,5 %) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) Patienten und weiterhin kein Patient unter Insulin glargin. Statistisch signifikant war dieser Unterschied nur für den Zeitpunkt 26 Wochen, während sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ein numerischer Unterschied darstellte (Tabelle 4-8).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ und einer Gewichtsreduktion von $\geq 3/5/10\%$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassung zu HbA_{1c}-Änderungen und „Composite“ Endpunkten:

In allen drei Behandlungsgruppen konnte eine signifikante Änderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen erreicht werden. Unter der „Intensivierten konventiellen Insulintherapie (ICT)“ (3) mit Insulin glargin und Insulin lispro wurde eine HbA_{1c}-Reduktion von 1,23 % erreicht, während Dulaglutid 0,75 mg mit Insulin lispro und Dulaglutid 1,5 mg mit Insulin lispro zu HbA_{1c}-Reduktionen um 1,42 % bzw. 1,48 % führten. Dabei war die HbA_{1c}-Reduktion zu beiden Zeitpunkten für beide Dulaglutid Behandlungsgruppen in der Kombination mit lispro statistisch signifikant größer als unter der ICT mit Insulin glargin und Insulin lispro.

Einerseits wird die ICT als die Therapieform mit dem höchsten Hypoglykämierisiko angesehen, andererseits soll eine möglichst optimale glykämische Einstellung im Bereich der empfohlenen Zielwerte nach Möglichkeit ohne das Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schwere Hypoglykämien) erreicht werden (3). Darüber hinaus soll auch eine weitere Gewichtszunahme vermieden werden bzw. nach Möglichkeit eine Gewichtsabnahme erreicht werden. Auf der Basis der Ziele der Diabetes-Therapie, eine adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme zu erreichen, wurden zusammengesetzte Endpunkte (*Composite* Endpunkte) eines HbA_{1c}-Wertes < 7% ohne Hypoglykämien und/oder ohne Gewichtszunahme berücksichtigt. Diese *Composite* Endpunkte entsprechen den empfohlenen (NVL) Behandlungszielen und ihr Erreichen ist von klinischer Relevanz.

Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen und Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, beide in Kombination mit Insulin lispro, signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7% als mit der Insulin glargin/Insulin lispro Behandlung.

Es erreichten signifikant mehr Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7% ohne Hypoglykämien unterschiedlicher Definition bzw. ohne eine Gewichtszunahme, auch unter Berücksichtigung des Schwellenwerts von < 54mg/dL.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) lag für beide Dulaglutid-Dosierungen zu beiden Zeitpunkten (26 und 52 Wochen) die absolute Risikoreduktion im Vergleich zu der Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro zwischen 15 und 22 %. Diese Risikoreduktion bewegte sich für den genannten „*Composite*“ Endpunkt unter Berücksichtigung eines Blutglukosegrenzwertes von 70 mg/dL (3,9 mmol/L) sogar zwischen 17 % und 26 % für beide Dulaglutid-Dosierungen in der Kombination mit Insulin lispro verglichen mit Insulin glargin/lispro. Insbesondere ist hervorzuheben, dass etwa ein Viertel der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg Gruppe und etwa ein Drittel der Patienten in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe, aber nur ca. 6 % der Patienten in der Insulin glargin Gruppe einen HbA_{1c}-Wert < 7% ohne eine Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien erreichten.

Daher ergibt sich insgesamt bezüglich der HbA_{1c}-Senkung und der *Composite* Endpunkte ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-8: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpunkte

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpoints, 26/52 Wochen				
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,59 [1,101; 2,286]; 0,013/ 1,71 [1,159; 2,527]; 0,007	1,38 [1,068; 1,786]; 0,013/ 1,50 [1,115; 2,013]; 0,007	0,097 [0,021; 0,172]; 0,017/ 0,100 [0,028; 0,171]; 0,009	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,82 [1,265; 2,613]; 0,001/ 1,91 [1,300; 2,818]; < 0,001	1,51 [1,172; 1,935]; 0,001/ 1,62 [1,211; 2,162]; < 0,001	0,128 [0,051; 0,205]; 0,002/ 0,124 [0,051; 0,196]; 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oderschwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,31 [1,647; 3,248]; < 0,001/ 1,99 [1,413; 2,795]; < 0,001	1,51 [1,275; 1,793]; < 0,001/ 1,48 [1,217; 1,812]; < 0,001	0,207 [0,125; 0,288]; < 0,001/ 0,166 [0,085; 0,247]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,47 [1,754; 3,3473]; < 0,001/ 1,96 [1,392; 2,757]; < 0,001	1,55 [1,309; 1,836]; < 0,001/ 1,47 [1,207; 1,800]; < 0,001	0,222 [0,141; 0,303]; < 0,001/ 0,163 [0,081; 0,244]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,22 [2,594; 6,850]; < 0,001/ 3,45 [2,065; 5,796]; < 0,001	3,28 [2,159; 4,967]; < 0,001/ 2,89 [1,835; 4,567]; < 0,001	0,203 [0,140; 0,266]; < 0,001/ 0,149 [0,090; 0,207]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,11 [3,788; 9,850]; < 0,001/ 4,16 [2,494; 6,938]; < 0,001	4,19 [2,801; 6,284]; < 0,001/ 3,33 [2,130; 5,213]; < 0,001	0,285 [0,219; 0,352]; < 0,001/ 0,183 [0,122; 0,244]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,43 [1,861; 6,309]; < 0,001/ 2,87 [1,435; 6,068]; 0,001	3,03 [1,732; 5,310]; < 0,001/ 2,64 [1,426; 4,901]; 0,001	0,109 [0,058; 0,160]; < 0,001/ 0,076 [-0,008; 0,158]; 0,002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	5,25 [2,906; 9,484]; < 0,001/ 3,81 [1,946; 7,897]; < 0,001	4,28 [2,497; 7,323]; < 0,001/ 3,37 [1,853; 6,122]; < 0,001	0,176 [0,119; 0,232]; < 0,001/ 0,110 [0,026; 0,193]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,12 [2,470; 6,896]; < 0,001/ 3,85 [2,205; 6,738]; < 0,001	3,31 [2,114; 5,176]; < 0,001/ 3,26 [1,971; 5,381]; < 0,001	0,181 [0,121; 0,242]; < 0,001/ 0,145 [0,089; 0,201]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,60 [4,001; 10,877]; < 0,001/ 4,51 [2,592; 7,830]; < 0,001	4,58 [2,978; 7,050]; < 0,001/ 3,68 [2,242; 6,031]; < 0,001	0,281 [0,217; 0,346]; < 0,001/ 0,172 [0,114; 0,230]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,22 [2,594; 6,850]; < 0,001/ 3,45 [2,056; 5,796]; < 0,001	3,28 [2,159; 4,967]; < 0,001/ 2,89 [1,835; 4,567]; < 0,001	0,203 [0,140; 0,266]; < 0,001/ 0,149 [0,090; 0,207]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,01 [3,728; 9,701]; < 0,001/ 4,08 [2,445; 6,813]; < 0,001	4,15 [2,772; 6,225]; < 0,001/ 3,29 [2,099; 5,145]; < 0,001	0,282 [0,215; 0,348]; < 0,001/ 0,180 [0,119; 0,240]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oderschwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,12 [2,470; 6,869]; < 0,001/ 3,85 [2,205; 6,738]; < 0,001	3,31 [2,114; 5,176]; < 0,001/ 3,26 [1,971; 5,381]; < 0,001	0,181 [0,121; 0,242]; < 0,001/ 0,145 [0,089; 0,201]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,60 [4,001; 10,877]; < 0,001/ 4,51 [2,592; 7,830]; < 0,001	4,58 [2,978; 7,050]; < 0,001/ 3,68 [2,242; 6,031]; < 0,001	0,281 [0,217; 0,346]; < 0,001/ 0,172 [0,114; 0,230]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,80 [1,140; 2,827]; 0,011/ 1,62 [1,016; 2,576]; 0,041	1,63 [1,112; 2,384]; 0,011/ 1,50 [1,012; 2,229]; 0,041	0,081 [0,019; 0,143]; 0,015/ 0,063 [0,003; 0,123]; 0,055	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,77 [1,124; 2,795]; 0,013/ 1,71 [1,077; 2,716]; 0,022	1,61 [1,100; 2,364]; 0,013/ 1,57 [1,062; 2,323]; 0,022	0,079 [0,017; 0,141]; 0,018/ 0,071 [0,010; 0,132]; 0,030	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,57 [0,931; 2,649]; 0,089/ 1,59 [0,912; 2,774]; 0,100	1,47 [0,939; 2,292]; 0,089/ 1,50 [0,922; 2,434]; 0,100	0,057 [-0,009; 0,123]; 0,117/ 0,052 [-0,010; 0,115]; 0,132	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,43 [0,835; 2,444]; 0,191/ 1,82 [1,047; 3,158]; 0,032	1,36 [0,857; 2,150]; 0,191/ 1,67 [1,038; 2,700]; 0,032	0,044 [-0,022; 0,110]; 0,242/ 0,071 [0,006; 0,136]; 0,045	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/beträchtlichen Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oderschwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,05 [2,145; 4,334]; < 0,001/ 2,15 [1,508; 3,069]; < 0,001	1,93 [1,557; 2,397]; < 0,001/ 1,64 [1,300; 2,079]; < 0,001	0,263 [0,184; 0,342]; < 0,001/ 0,173 [0,094; 0,251]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,97 [2,085; 4,216]; < 0,001/ 2,15 [1,505; 3,066]; < 0,001	1,91 [1,536; 2,369]; < 0,001/ 1,64 [1,298; 2,078]; < 0,001	0,256 [0,177; 0,335]; < 0,001/ 0,172 [0,094; 0,250]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,04 [2,050; 4,501]; < 0,001/ 2,16 [1,436; 2,338]; < 0,001	1,95 [1,529; 2,499]; < 0,001/ 1,69 [1,275; 2,247]; < 0,001	0,260 [0,172; 0,347]; < 0,001/ 0,164 [0,079; 0,249]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,53 [1,699; 3,764]; < 0,001// 2,23 [1,482; 3,371]; < 0,001	1,79 [1,386; 2,303]; < 0,001/ 1,73 [1,302; 2,297]; < 0,001	0,214 [0,125; 0,303]; < 0,001/ 0,173 [0,086; 0,259]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	5,03 [2,870; 8,827]; < 0,001/ 4,39 [2,371; 8,132]; < 0,001	4,04 [2,441; 6,699]; < 0,001/ 3,75 [2,131; 6,614]; < 0,001	0,185 [0,127; 0,243]; < 0,001/ 0,138 [0,085; 0,190]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	7,53 [4,336; 13,063]; < 0,001/ 4,64 [2,512; 8,581]; < 0,001	5,39 [3,299; 8,807]; < 0,001/ 3,93 [2,235; 6,901]; < 0,001	0,267 [0,204; 0,329]; < 0,001/ 0,146 [0,093; 0,200]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen n
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,93 [2,598; 9,366]; < 0,001/ 3,03 [1,518; 6,053]; < 0,001	4,03 [2,255; 7,198]; < 0,001/ 2,74 [1,448; 5,179]; < 0,001	0,173 [0,110; 0,236]; < 0,001/ 0,092 [0,037; 0,146]; 0,002	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,16 [3,258; 11,651]; < 0,001/ 3,48 [1,748; 6,916]; < 0,001	4,76 [2,685; 8,439]; < 0,001/ 3,08 [1,637; 5,781]; < 0,001	0,214 [0,147; 0,282]; < 0,001/ 0,109 [0,052; 0,167]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion von ≥ 3 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,92 [2,181; 12,483]; < 0,001/ 4,39 [1,826; 12,080]; < 0,001	4,42 [2,089; 9,361]; < 0,001/ 4,04 [1,796; 9,102]; < 0,001	0,098 [0,014; 0,179]; < 0,001/ 0,076 [-0,008; 0,158]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,83 [3,100; 17,054]; < 0,001/ 6,44 [2,773; 17,352]; < 0,001	5,85 [2,815; 12,174]; < 0,001/ 5,67 [2,582; 12,464]; < 0,001	0,139 [0,055; 0,221]; < 0,001/ 0,117 [0,033; 0,199]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion von ≥ 5 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,97 [2,344; 41,939]; < 0,001/ 5,29 [1,468; 28,738]; 0,004	7,41 [2,244; 24,483]; < 0,001/ 5,05 [1,480; 17,264]; 0,004	0,069 [-0,015; 0,151]; < 0,001/ 0,043 [-0,040; 0,126]; 0,008	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	6,08 [1,726; 32,690]; 0,001/ 7,24 [2,105; 38,394]; < 0,001	5,77 [1,710; 19,466]; 0,001/ 6,79 [2,040; 22,582]; < 0,001	0,051 [-0,033; 0,134]; 0,003/ 0,062 [-0,022; 0,145]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion von ≥ 10 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,15 [0,591; Inf]; 0,122/ 11,32 [1,242; Inf]; 0,030	7,52 [0,779; 72,630]; 0,122* / 7,58 [1,305; 44,027]; 0,030*	0,011 [-0,072; 0,094]; 0,243/ 0,018 [-0,065; 0,101]; 0,070	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	11,41 [1,251; Inf]; 0,029/ 9,30 [0,918; Inf]; 0,060	7,64 [1,314; 44,360]; 0,029* / 7,61 [1,066; 54,301]; 0,060*	0,018 [-0,066; 0,101]; 0,069/ 0,015 [-0,069; 0,098]; 0,128	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
° + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen * Peto OR # Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % ARD: absolute Risikodifferenz; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>, RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD. 14.21.-14.23.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.1.3-1.1.4.; 1.1.1-1.1.5.; DE.2.1.4.1.-2.1.4.3./DE.2.1.5.1.-2.1.5.3.; DE.2.2.3.; DE.2.1.2./2.1.2.1.-2.1.2.2.; 2.1.3.1				

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

Innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* wurde auch der Endpunkt "Änderung des Körpergewichtes" erfasst. Das Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des T2DM verknüpft. So ist ein erhöhter BMI als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht üblicherweise mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige gezielte Gewichtsreduktion (1 - 3 kg) kann aber den Blutglukosespiegel senken. Eine Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (11). 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 anhaltende Gewichtsreduktion (1 bis 4 Jahre) geht mit einer Reduktion des Blutglukosespiegels einher (6).

Die Änderung des Körpergewichtes unter der Behandlung mit Substanzen, für die eher ein neutraler oder sogar ein 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 die neben dem plasmaglukosesenkenden und HbA_{1c}-reduzierenden Wirkung ohne substanzeigenes Hypoglykämierisiko ein gewichtsneutraler Effekt oder eine Gewichtsreduktion in zahlreichen klinischen Studien gezeigt worden ist (12-21). In der Kombination mit Insulin lispro resultiert die mittlere Gewichtsentwicklung einerseits aus dem gewichtssteigernden Effekts des Insulins und andererseits dem gewichtsneutralen oder gewichtsreduzierenden Einfluss von Dulaglutid. Neben dem Auftreten von Hypoglykämien ist die Gewichtszunahme eine weitere unerwünschte Nebenwirkung von Insulinen (22) (Modul 2). Somit ist eine Patienten-individualisierte glykämische Kontrolle ohne eine Gewichtszunahme bzw. ohne Gewichtszunahme und ohne Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel (3) (Modul 3).

Änderungen des Körpergewichtes:

Unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg änderte sich das Gewicht in dem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um 0,18/-0,87 kg und unter Insulin glargin stieg es im Mittel um 2,41 kg an. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg eine Gewichtsänderung von 0,86/-0,35 kg im Vergleich zu einer Zunahme um 2,89 kg unter Insulin glargin. Zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich der Gewichtsentwicklung zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-9). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-50). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichtes zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-9).

Bezüglich der Änderung des Körpergewichtes zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-9: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes

Intervention	MWD kg [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
Veränderungen des Körpergewichtes (kg), 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/-2,03 [-2,78; -1,27]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-3,23 [-3,99; -2,48]; < 0,001/-3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderungen des Körpergewichtes (kg), 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)#		
Dulaglutid 0,75 mg°	-2,03 [-2,69; -1,37;]; < 0,001/-1,79 [-2,63; -0,95]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	-2,95 [-3,66; -2,25]; < 0,001/-2,86 [-3,74; -1,99]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
°+ Insulin lispro (± Metformin)		
LOCF-Analysen		
# Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ %		
KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MWD: Mittelwertsdifferenz		
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.21.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.4.		

Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion um $\geq 3/5/10$ % des Ausgangsgewichts

Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 17,0/22,7 % der Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 5,4 % der Patienten unter Insulin glargin eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 16,6/22,4 % bzw. 5,8 % der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 %. Zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-10).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einer Gewichtsreduktion um ≥ 3 % zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Eine 5 %ige Gewichtsreduktion erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen 9,0/10,1 % der Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 2,0 % der Patienten unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 7,6/10,8 % und 2,7 % der Patienten eine 5 %ige Gewichtsreduktion. Zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-10).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥ 5 % zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Eine Gewichtsreduktion von ≥ 10 % konnte innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe noch für drei (1,0 %)/sieben (2,5 %) (0,75/1,5 mg) der Patienten dokumentiert werden, wohingegen keiner der Patienten unter Insulin glargin diese Gewichtsreduktion erreichte. Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten fünf (1,7 %)/fünf (1,8 %) der Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) eine Gewichtsreduktion von ≥ 10 % nachweisen und unter Insulin glargin kein Patient. Zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, war Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-10). Dulaglutid 0,75 mg war im Vergleich zu Insulin glargin zum Zeitpunkt 26 Wochen numerisch und zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant im Vorteil (Tabelle 4-10).

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥ 10 % zeigte sich **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren bis geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-10: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes - Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin°			
Gewichtveränderungen (kg), 26/52 Wochen				
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 3 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,55 [1,966; 6,401]; < 0,001/	3,12 [1,815; 5,349]; < 0,001/	0,115 [0,065; 0,166]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	3,25 [1,818; 5,793]; < 0,001	2,87 [1,693; 4,874]; < 0,001	0,108 [0,058; 0,159]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	5,11 [2,876; 9,080]; < 0,001/	4,18 [2,477; 7,040]; < 0,001/	0,173 [0,118; 0,228]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	4,70 [2,675; 8,250]; < 0,001	3,87 [2,325; 6,441]; < 0,001	0,166 [0,111; 0,221]; < 0,001	
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 5 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,75 [1,867; 14,290]; < 0,001/	4,41 [1,842; 10,551]; < 0,001/	0,070 [-0,013; 0,150]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	3,38 [1,363; 9,501]; 0,004	3,20 [1,387; 7,368]; 0,004	0,052 [-0,030; 0,133]; 0,007	
Dulaglutid 1,5 mg°	5,42 (2,158; 16,175) < 0,001/	4,97 (2,094; 11,787); < 0,001/	0,081 [-0,001; 0,162]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	4,98 [2,101; 13,614]; < 0,001	4,55 [2,038; 10,171]; < 0,001	0,085 [0,003; 0,166]; < 0,001	
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 10 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,20 [0,595; Inf]; 0,121/	7,57 [0,784; 73,069]; 0,121 [#] /	0,010 [-0,071; 0,092]; 0,241/	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/ geringen Zusatznutzen
	11,39 [1,249; Inf]; 0,029	7,62 [1,313; 44,275]; 0,029 [#]	0,017 [-0,064; 0,099]; 0,069	
Dulaglutid 1,5 mg°	15,81 [1,952; Inf]; 0,007/	7,76 [1,750; 34,421]; 0,007 [#] /	0,024 [-0,057; 0,106]; 0,020/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	11,51 [1,263; Inf]; 0,029	7,71 [1,327; 44,763]; 0,029 [#]	0,017 [-0,064; 0,099]; 0,068	
° + Insulin lispro (± Metformin)				
LOCF–Analysen				
[#] Peto OR				
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler				
Quelle: post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.2.2.1.2.1-2.2.1.2.12.				

Veränderungen des BMI:

Unter einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin veränderte sich der BMI in einem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um 0,21/-0,20 kg/m² bzw. um 1,01 kg/m². Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich eine Änderung des BMI für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von 0,57/0,09 kg/m² im Vergleich zu 2,89 kg/m² unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-11).

Bezüglich der Veränderungen des BMI zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-11: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des BMI

Intervention	MWD kg/m ² [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin [°]		
Veränderung des BMI, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	-0,79 [-1,03; -0,55]; < 0,001/-0,76 [-1,06; -0,46]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg [°]	-1,20 [-1,44; -0,96]; < 0,001/-1,24 [-1,55; -0,94]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
MMRM-Analysen		
[°] + Insulin lispro (± Metformin)		
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MWD: Mittelwertsdifferenz		
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.22.		

Zusammenfassung zu Gewicht und BMI:

Trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins zeigt sich unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg eine günstigere Entwicklung des Körpergewichts als unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Wie bereits dargestellt, konnte unter der Behandlung mit Dulaglutid ein im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Therapie signifikant größerer Anteil von Patienten eine glykämische Kontrolle im Zielbereich ohne Gewichtszunahme erreichen. Darüber hinaus konnte trotz der Zugabe von Insulin lispro zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg im Mittel eine Gewichtsreduktion und unter Dulaglutid 0,75 mg mit Insulin lispro im Wesentlichen eine neutrale Gewichtsentwicklung erreicht werden. Der Unterschied zu der deutlichen mittleren Gewichtszunahme unter der Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro war für beide Dulaglutid-Dosierungen zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant. So lag die mittlere Gewichts-differenz zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin bei 3,23 kg, was bei einem Ausgangsgewicht von 91,00 kg einer Reduktion von knapp 4 % entspricht. Dieses Ergebnis korrespondiert auch mit dem Anteil der Patienten, die eine Gewichtsreduktion von ≥ 3 % erzielen konnten. Dieser Anteil lag zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, für die Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe bei 22 – 23 % und für die Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe bei ca. 17 % und damit signifikant über dem Anteil von 5 - 6 % in der Insulin glargin Behandlungsgruppe. Für eine Gewichtsreduktion von ≥ 5 % lag die absolute Risikoreduktion zu Gunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin bei 5 – 9 %. Dieser Einfluss machte sich auch in der Entwicklung des BMI bemerkbar.

Somit konnte unter Dulaglutid für einen signifikant größeren Anteil der Patienten zusätzlich zur glykämischen Kontrolle im empfohlenen Zielbereich ohne Gewichtszunahme für einen gegenüber einer ICT signifikant größeren Anteil der Patienten eine Gewichtsreduktion von ≥ 3 bzw. ≥ 5 % erreicht werden. Dieses Ergebnis ist vor allem deswegen bemerkenswert, weil es trotz der Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin erreicht wurde. Entsprechend der Einschätzung und Empfehlungen der Fachgesellschaften im Rahmen der NVL Typ 2 Diabetes kann eine solche Gewichtsentwicklung selbst zu einer Verbesserung des glykämischen Status führen, aber auch positive Effekte auf Begleiterkrankungen wie Blutdruck und Lipidstatus aufweisen (3, 4, 23).

Daher ergibt sich bezüglich der Veränderung des Körpergewichtes und des BMI ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und vaskuläre Morbidität:

Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und andere vaskuläre Ereignisse wurden als Näherung zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bzw. der zerebrovaskulären und vaskulären Morbidität und Mortalität verwendet. Dulaglutid ist nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären/zerebrovaskulären/vaskulären Risiko verbunden (Tabelle 4-55, Tabelle 4-58, Tabelle 4-61).

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Als *Patient Reported Outcomes* wurden in der AWARD-4 Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), die Fähigkeit der Patienten, körperliche Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen (APPADL), der Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung der Patienten (IW-SP) sowie der Einfluss von Hypoglykämien auf die Patienten (LBSS) dargestellt.

EQ-5D (The European Quality of Life – 5 Dimensions)

Beim EQ-5D handelt es sich um ein nicht krankheitsspezifisches Instrument zur Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei werden Einzelfragen aus fünf verschiedenen Bereichen – Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit – beantwortet.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich weder anhand der Einzelfragen des EQ-5D noch anhand des EQ-5D Index zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-196; Tabelle 4-197). Auch bezüglich des EQ-5D-VAS zeigten sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-198). Da es sich beim EQ-5D (Einzelfragen, Index und VAS) um ein krankheitsübergreifendes, generisches Messinstrument handelt, erscheint die Sensitivität nicht ausreichend, um den Einfluss der Effekte krankheitsspezifischer Symptome auf die Lebensqualität zu erfassen und zu messen.

Bezüglich des EQ-5D zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

APPADL (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living)

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 physischen Aktivitäten des Alltags vor.

Bezüglich des APPADL Gesamtwertes konnte für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin festgestellt werden (Tabelle 4-12).

Bezüglich des APPADL zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

IW-SP (Impact of Weight on Self-Perception)

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

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnten zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gezeigt werden, Dulaglutid 0,75 mg zeigte nur numerische Unterschiede im Vergleich zu Insulin glargin (Tabelle 4-12).

Bezüglich des IW-SP zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und **ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-12: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP

Intervention	MWD [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
APPADL, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4316/0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4557	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3110/0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0884	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
IW-SP, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,06 [-0,07; 0,19]; 0,3500/0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2970	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,14 [0,01; 0,27]; 0,0392/0,23 [0,10; 0,37]; 0,0005	Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.29./11.30.; post-hoc Analysen (7) Tabelle <i>Summary and Analysis of Impact of Weight (IW)</i>		

LBSS (Low Blood Sugar Survey)

Der LBSS Fragebogen wurde speziell für Diabetespatienten konzipiert um die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Hypoglykämien bzw. durch die Furcht vor Hypoglykämien zu erfassen. Er 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 zurückliegenden 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.

Bezogen auf den LBSS konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-200).

Bezüglich des LBSS zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Sicherheit/Nebenwirkungen:Hypoglykämien:

Die Beurteilung des Risikos für Hypoglykämien erfolgte unter Berücksichtigung zweier Schwellenwerte: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). Dabei entspricht der Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL sowohl der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft ADA als auch der aktuellen Empfehlung der EMA zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes (8, 9). Der Schwellenwert von 56 mg/dL $\triangleq 3,1$ mmol/L entstammt älteren Empfehlungen und entspricht annähernd der 'Note for Guidance' der EMEA von 2002, die für klinische Studien einen gegenüber der klinischen Praxis niedrigeren Grenzwert (54 mg/dL $\triangleq 3,0$ mmol/L) fordert, um den Vorteil einer Behandlung gegenüber einer anderen sichern zu können (10).

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

Hypoglykämien (Gesamt):*Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)*

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat insgesamt bei 72,3/66,0 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 71,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie mit einem Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL auf. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen stieg der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie trotz der Verdopplung der Zeitdauer nur leicht auf 78,8/72,2 % und 74,2 % (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr) betrug zum Zeitpunkt 26 Wochen 15,8/12,3 für Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 16 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Patienten unter Insulin glargin bzw. nach 52 Wochen 13,7/11,7 bzw. 14,3 Ereignisse pro Patient pro Jahr. Es zeigte sich weder im Hinblick auf die Anzahl der Patienten noch auf die pro Patient und pro Jahr errechneten Hypoglykämierate ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-14).

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

Der Patientenanteil mit mindestens einer Hypoglykämie war in allen Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt 26 Wochen mit 88,4/85,9 % in den Dulaglutidgruppen (0,75 mg/1,5 mg) und 89,5 % in der Insulin glargin Gruppe und zum Zeitpunkt 52 Wochen mit 90,1/86,6 % und 90,2 % (jeweils in der Kombination mit Insulin lispro) in allen drei Behandlungsgruppen hoch. Die Rate pro Patient pro Jahr betrug zum Zeitpunkt 26 Wochen 52,3/43,8 für Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und 63,2 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Patienten unter Insulin glargin Behandlung, und nach 52 Wochen 47,4/41,5 bzw. 55,9 Ereignisse pro Patient pro Jahr. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie jeglicher Definition gezeigt werden (Tabelle 4-13). Allerdings wies die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr für den Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen einen im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg auf (Tabelle 4-14). Dulaglutid 0,75 mg war nur numerisch im Vorteil.

Zusammenfassung Hypoglykämien (Gesamt):

Berücksichtigt man zur Charakterisierung einer hypoglykämischen Episode den Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL Glukose, bei dem physiologischerweise die glukosesteigernde Gegenregulation einsetzt, ist die Rate der Gesamthypoglykämien unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant geringer als unter Insulin glargin (beide in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin). Die Beschreibung des Anteils der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie berücksichtigt nicht das Ausmaß rezidivierender Hypoglykämien, die einen Risikofaktor für eine verminderte Hypoglykämiewahrnehmung und damit auch für das Auftreten von schweren Hypoglykämien darstellen können. Diese wird über die Berechnung der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr abgebildet. Für einen Schwellenwert von 70 mg/dL zeigte sich diese Rate unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin signifikant reduziert. Für den niedrigeren Schwellenwert von < 54 mg/dl waren die Hypoglykämieraten pro Patient pro Jahr unter Dulaglutid zwar auch numerisch geringer, wiesen aber weder bis zum Zeitpunkt 26 noch 52 Wochen signifikante Gruppenunterschiede auf.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Ziele der antihyperglykämischen Therapie, nach Möglichkeiten Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren und Belastungen des Patienten zu vermeiden (3).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

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

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen war bei 67,8/59,5 % der Patienten in den Dulaglutid-Gruppen (0,75/1,5 mg) und 71,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war dies bei 75,3/68,0 % und 69,2 % der Patienten der Fall (Tabelle 4-13). Die Rate betrug bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 13,2/10,4 für Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und 13,2 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Patienten unter Insulin glarginbehandlung und nach 52 Wochen 11,5/10,2 bzw. 12,0 Ereignisse pro Patient pro Jahr. Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr zeigte zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4-14).

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

Mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 82,9/78,4 % der Patienten in den Dulaglutid-Gruppen (0,75/1,5 mg) und 82,4 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren 85,6/80,8 % und 83,7 % der Patienten betroffen (Tabelle 4-13). Die pro Patient pro Jahr berechnete Hypoglykämierate war für die Kategorie der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien für Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant niedriger. Die Hypoglykämierate betrug nach 26 Wochen 38,7/32,3 für Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 44,4 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Patienten unter Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren es entsprechend 35,0/31,0 bzw. 39,9 Ereignisse pro Patient pro Jahr (Tabelle 4-14).

Zusammenfassung bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Die pro Patient pro Jahr berechnete Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, basierend auf den Hypoglykämien bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bzw. 52 Wochen zeigte bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines konservativen Blutglukose-Schwellenwertes von $\leq$ 70 mg/dL war die berechnete Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr, die indirekt auch wiederholte Hypoglykämien berücksichtigt, zu beiden Zeitpunkten unter Dulaglutid 1,5 mg um 25 % bzw. 18 % statistisch signifikant niedriger als unter Insulin glargin (Tabelle 4-14).

Jede Minimierung von Nebenwirkungen und Reduktion der Belastung des Patienten durch eine Therapie ist im Sinne der Therapieempfehlungen (3) sinnvoll.

Asymptomatische Hypoglykämien:*Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)*

Mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 19,2/17,9 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 23,7 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe und zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 26,4/22,0 % und 27,5 % der Patienten auf (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate betrug bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 1,9/1,2 für Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 1,6 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Patienten unter Insulin glargin und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 1,6/1,0 bzw. 1,4 Ereignisse pro Patient pro Jahr. Zu beiden Zeitpunkten war die Hypoglykämierate asymptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro Jahr statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-14).

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

Mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 61,3/59,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Gruppen (0,75/1,5 mg) und 67,1 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe auf. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen stieg die Häufigkeit unter beiden Therapieregimen auf 67,1/65,6 % und 70,2 % der Patienten (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate belief sich bis zum Zeitpunkt 26 Wochen auf 12,7/10,1 und 16,7 Ereignisse pro Patient pro Jahr und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen auf 11,6/9,6 bzw. 14,2 Ereignisse pro Patient pro Jahr. Bis zu beiden Zeitpunkten war die Rate asymptomatischer Hypoglykämien für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Tabelle 4-14).

Zusammenfassung asymptomatische Hypoglykämien:

Besonders vor dem Hintergrund einer reduzierten Wahrnehmung von Hypoglykämien ist die Erfassung von Hypoglykämien über die Blutglukosemessung auch ohne klinische Symptome von besonderer Bedeutung für die Patientenversorgung.

Unter Dulaglutid war bis zu beiden Zeitpunkten, sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL, im Vergleich zu Insulin glargin bei numerisch weniger Patienten mindestens eine asymptomatische Hypoglykämien aufgetreten. Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr zeigte bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL verglichen mit Insulin glargin einen numerischen, nicht aber statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid 1,5mg über 26/52 Wochen. Wurde dagegen ein Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL berücksichtigt, war die Hypoglykämierate (Ereignisse/Patient/Jahr) unter Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant geringer als unter Insulin glargin. Insbesondere für Patienten mit einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung ist die Auswahl eines Blutglukose -Schwellenwertes (≤ 70 mg/dL), bei dem das Einsetzen einer physiologischen Gegenregulation erwartet werden kann, ein konservatives Vorgehen im Hinblick auf die Sicherheit des Patienten. So kann auch eine signifikant verminderte Rate (Ereignisse/Patient/Jahr) solcher asymptomatischer Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe im Vergleich zu der Insulin glargin Behandlungsgruppe als ein Beitrag zur Minimierung von Nebenwirkungen und damit einer erhöhten Patientensicherheit betrachtet werden.

Nächtliche Hypoglykämien:

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

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie (< 54 mg/dL) lag bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 26,4/26,8 % in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 36,9 % in der Insulin glargin Gruppe. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen stieg der Anteil der Patienten auf 33,2/33,0 % und 44,4 % (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate betrug bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 1,6/1,5 für Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 3,2 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Patienten unter Insulin glargin und lag nach 52 Wochen bei 1,4/1,4 bzw. 2,8 Ereignissen pro Patient pro Jahr. Bis zu beiden Zeitpunkten war die Rate nächtlicher Hypoglykämien für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Tabelle 4-14).

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

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 45,2/46,7 % der Patienten in den Dulaglutid-Gruppen (0,75/1,5 mg) und 61,4 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 53,8/54,3 % und 67,5 % mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auf (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate betrug bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 4,7/3,7 Ereignisse/Patient/Jahr für Patienten unter Dulaglutid und 9,2 Ereignisse pro Patient pro Jahr unter Insulin glargin. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen belief sich diese Rate auf 3,9/3,5 bzw. 7,8 Ereignisse. Damit zeigt sich die Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr bis zu beiden Zeitpunkten für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Tabelle 4-14).

Zusammenfassung nächtliche Hypoglykämien:

Bis zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, war für beide Dulaglutid-Dosierungen und beide Blutglukose-Schwellenwerte (< 54 mg/dL und ≤ 70 mg/dL) sowohl der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie als auch die Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr) unter Dulaglutid signifikant geringer als unter Insulin glargin.

Die NVL bezeichnet das häufige Auftreten nächtlicher Hypoglykämien ebenso wie Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen als „schwere spezielle Stoffwechselentgleisung“, die Anlass gibt zur Einweisung in eine fachdiabetologische Abteilung und stationäre Behandlung (3). Unter Studienbedingungen wurden im Rahmen nächtlicher Hypoglykämien häufiger Bradykardien sowie atriale und ventrikuläre ektope Erregungen beobachtet als unter euglykämischen Bedingungen, und auch kardiale Arrhythmien waren während der nächtlichen hypoglykämischen Episoden häufiger aufgetreten (24) (Modul 3).

Damit kann die im Vergleich zu Insulin glargin signifikante Reduktion des Anteils von Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie und auch die Reduktion der nächtlichen Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr), wie sie unter Dulaglutid selbst in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin beobachtet wurde, dazu beitragen, Nebenwirkungen und Belastungen des Patienten durch die Therapie zu minimieren.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien:*Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)*

Mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 69,2/64,3 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 68,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe auf, bis zum Zeitpunkt 52 Wochen lagen die entsprechenden Anteile bei 76,0/70,4 % und 71,2 % (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate betrug bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 14,1/10,8 für Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 12,7 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Insulin glargin und erreichte bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 12,4/10,2 bzw. 11,4 Ereignisse pro Patient pro Jahr. Die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) und Insulin glargin (Tabelle 4-14).

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

Bei 87,3/84,9 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 88,8 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie auf, bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war dies bei 89,4/85,6 % und 89,5 % der Patienten der Fall (Tabelle 4-13). Die Hypoglykämierate betrug bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 47,4/39,8 für Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 53,6 Ereignisse pro Patient pro Jahr für Insulin glargin und lag nach 52 Wochen bei 43,3/37,8 bzw. 47,8 Ereignissen pro Patient pro Jahr. Zu beiden Zeitpunkten war die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Tabelle 4-14).

Zusammenfassung nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie zeigte unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte, die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien (Ereignis/Patient/Jahr) nur bei Berücksichtigung des Schwellenwertes von < 54 mg/dL über 26/52 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war jedoch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikant geringer.

Schwere Hypoglykämien:

Das erklärte Ziel der Diabetes-Therapie, Hypoglykämien und insbesondere schwere Hypoglykämien nach Möglichkeit zu vermeiden, gilt auch im Rahmen klinischer Studien. In der Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4 war die Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie bzw. die Rate schwerer Hypoglykämien (Ereignis/Patient/Jahr) insgesamt gering.

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

Die Analyse schwerer Hypoglykämien zeigte über den Zeitraum von 26 Wochen, dass fünf (1,7%)/vier (1,4 %) der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und neun (3,1 %) der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine schwere Hypoglykämie berichtet hatten, und dass bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei sieben (2,4%)/acht (2,7 %) und 14 (4,8 %) Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten war (Tabelle 4-13).

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

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen hatten fünf (1,7%)/vier (1,4 %) der Patienten in der Dulaglutid-Gruppe (0,75/1,5 mg) und neun (3,1 %) der Patienten der Insulin glargin Gruppe und zum Zeitpunkt 52 Wochen sieben (2,4%)/acht (2,7 %) und 14 (4,8 %) der Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie berichtet (Tabelle 4-13).

Schwere Hypoglykämien unabhängig von Blutglukose-cut-off Werten:

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen waren 15/11 schwere Hypoglykämien bei sieben (2,4 %)/10 (3,4 %) Patienten unter Dulaglutid (0,75/Dulaglutid 1,5 mg) und 22 schwere Hypoglykämien bei 15 (5,1 %) Patienten unter Insulin glargin Behandlung aufgetreten.

Zusammenfassung schwere Hypoglykämien:

Insgesamt hatten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 32 Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie berichtet. Dabei konnte bei drei Patienten kein Blutglukosewert für das Ereignis ermittelt werden, sodass sich die Gesamtzahl der Patienten (basierend auf den o.g. Blutglukose-Schwellenwerten) um drei erhöht. Ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich nicht, aber aufgrund der insgesamt geringen Zahl ist die Aussagekraft der statistischen Analyse als begrenzt anzusehen.

Zusammenfassung Sensitivitätsanalysen zu Hypoglykämien:

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit *Baseline* HbA_{1c}-Werten $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse zu den Zahlen der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie. Die Ergebnisse der Subpopulation sind bezüglich der Gesamtheit der Hypoglykämien, der bestätigten symptomatischen, asymptomatischen, nächtlichen, nicht-nächtlichen und schweren Hypoglykämien zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – „Hypoglykämien“

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), 26/52 Wochen				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,04 [0,724; 1,486]; 0,843/ 1,29 [0,878; 1,888]; 0,196	1,01 [0,913; 1,118]; 0,843/ 1,06 [0,970; 1,161]; 0,196	0,007 [-0,065; 0,080]; 0,915/ 0,045 [-0,023; 0,114]; 0,231	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,77 [0,544; 1,096]; 0,147/ 0,90 [0,624; 1,297]; 0,571	0,92 [0,827; 1,029]; 0,147/ 0,97 [0,881; 1,072]; 0,571	-0,055 [-0,130; 0,019]; 0,174/ -0,021 [-0,092; 0,051]; 0,636	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,08 [0,766; 1,524]; 0,660/ 1,36 [0,948; 1,960]; 0,094	1,03 [0,916; 1,149]; 0,660/ 1,09 [0,985; 1,205]; 0,094	0,017 [-0,059; 0,093]; 0,725/ 0,062 [-0,010; 0,134]; 0,114	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,75 [0,537; 1,052]; 0,096/ 0,95 [0,670; 1,346]; 0,772	0,90 [0,794; 1,019]; 0,096/ 0,98 [0,882; 1,098]; 0,772	-0,067 [-0,145; 0,012]; 0,114/ -0,011 [-0,086; 0,064]; 0,841	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,76 [0,513; 1,133]; 0,179/ 0,95 [0,657; 1,363]; 0,766	0,81 [0,592; 1,104]; 0,179/ 0,96 [0,736; 1,254]; 0,766	-0,046 [-0,112; 0,021]; 0,214/ -0,011 [-0,083; 0,061]; 0,838	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,70 [0,468; 1,046]; 0,081/ 0,74 [0,511; 1,086]; 0,125	0,75 [0,547; 1,037]; 0,081/ 0,80 [0,602; 1,065]; 0,125	-0,059 [-0,124; 0,007]; 0,100/ -0,055 [-0,124; 0,015]; 0,151	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,61 [0,430; 0,869]; 0,006/ 0,62 [0,446; 0,870]; 0,005	0,71 [0,560; 0,910]; 0,006/ 0,75 [0,608; 0,920]; 0,005	-0,106 [-0,181; -0,031]; 0,008/ -0,112 [-0,190; -0,034]; 0,007	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,62 [0,440; 0,888]; 0,008/ 0,62 [0,441; 0,862]; 0,005	0,73 [0,570; 0,923]; 0,008/ 0,74 [0,604; 0,914]; 0,005	-0,101 [-0,176; -0,026]; 0,011/ -0,114 [-0,192; 0,036]; 0,006	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,03 [0,729; 1,465]; 0,854/ 1,28 [0,888; 1,855]; 0,183	1,01 [0,906; 1,126]; 0,854/ 1,07 [0,969; 1,177]; 0,183	0,007 [-0,068; 0,082]; 0,924/ 0,048 [-0,023; 0,120]; 0,216	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,83 [0,587; 1,167]; 0,280/ 0,96 [0,676; 1,378]; 0,844	0,94 [0,836; 1,053]; 0,280/ 0,99 [0,892; 1,098]; 0,844	-0,042 [-0,119; 0,034]; 0,321/ -0,007 [-0,081; 0,066]; 0,916	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/ 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181	0,56 [0,190; 1,655]; 0,418/ 0,51 [0,207; 1,233]; 0,181	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,428/ -0,023 [-0,105; 0,057]; 0,190	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,44 [0,099; 1,611]; 0,262/ 0,57 [0,203; 1,477]; 0,277	0,45 [0,140; 1,447]; 0,262/ 0,58 [0,247; 1,360]; 0,277	-0,017 [-0,098; 0,065]; 0,273/ -0,20 [-0,101; 0,062]; 0,292	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,10 [0,737; 1,647]; 0,637/ 1,46 [0,950; 2,254]; 0,084	1,03 [0,918; 1,149]; 0,637/ 1,09 [0,988; 1,204]; 0,084	0,019 [-0,061; 0,100]; 0,712/ 0,067 [-0,009; 0,143]; 0,105	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,81 [0,548; 1,204]; 0,299/ 0,88 [0,586; 1,324]; 0,542	0,94 [0,829; 1,060]; 0,299/ 0,97 [0,863; 1,081]; 0,542	-0,045 [-0,129; 0,040]; 0,348/ -0,025 [-0,107; 0,056]; 0,613	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,17 [0,799; 1,723]; 0,414/ 1,49 [0,990; 2,237]; 0,055	1,05 [0,929; 1,196]; 0,414/ 1,11 [0,997; 1,246]; 0,055	0,035 [-0,049; 0,120]; 0,472/ 0,079 [-0,001; 0,159]; 0,069	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,80 [0,547; 1,163]; 0,241/ 0,91 [0,620; 1,350]; 0,653	0,92 [0,798; 1,059]; 0,241/ 0,97 [0,856; 1,102]; 0,653	-0,053 [-0,141; 0,035]; 0,281/ -0,020 [-0,105; 0,066]; 0,726	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,66 [0,423; 1,021]; 0,061/ 0,85 [0,566; 1,274]; 0,430	0,72 [0,509; 1,018]; 0,061/ 0,89 [0,661; 1,193]; 0,430	-0,071 [-0,146; 0,003]; 0,077/ -0,032 [-0,112; 0,048]; 0,493	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,69 [0,443; 1,072]; 0,098/ 0,70 [0,462; 1,072]; 0,101	0,75 [0,530; 1,057]; 0,098/ 0,77 [0,562; 1,055]; 0,101	-0,064 [-0,140; 0,011]; 0,123/ -0,066 [-0,146; 0,013]; 0,125	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,60 [0,401; 0,889]; 0,011/ 0,60 [0,414; 0,876]; 0,008	0,70 [0,526; 0,923]; 0,011/ 0,73 [0,577; 0,923]; 0,008	-0,108 [-0,190; -0,026]; 0,014/ -0,119 [-0,206; 0,032]; 0,010	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,64 [0,433; 0,959]; 0,030/ 0,64 [0,438; 0,930]; 0,019	0,74 [0,558; 0,973]; 0,030/ 0,76 [0,601; 0,959]; 0,019	-0,093 [-0,177; -0,010]; 0,038/ -0,106 [-0,194; -0,018]; 0,025	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,14 [0,769; 1,685]; 0,517/ 1,45 [0,957; 2,196]; 0,079	1,04 [0,923; 1,172]; 0,517/ 1,10 [0,989; 1,224]; 0,079	0,027[-0,055; 0,110]; 0,584/ 0,071 [-0,008; 0,149]; 0,099	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,90 [0,608; 1,320]; 0,579/ 0,98 [0,655; 1,456]; 0,908	0,96 [0,849; 1,096]; 0,579/ 0,99 [0,883; 1,117]; 0,908	-0,024 [-0,110; 0,061]; 0,648/ -0,005 [-0,088; 0,078]; 0,989	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,50 [0,109; 1,908]; 0,382/ 0,46 [0,140; 1,320]; 0,159	0,51 [0,156; 1,284]; 0,382/ 0,47 [0,182; 1,219]; 0,159	-0,016 [-0,107; 0,074]; 0,401/ -0,029 [-0,119; 0,061]; 0,174	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,39 [0,066; 1,655]; 0,223/ 0,56 [0,185; 1,541]; 0,257	0,40 [0,107; 1,483]; 0,223/ 0,57 [0,232; 1,408]; 0,257	-0,020 [-0,111; 0,071]; 0,263/ -0,023 [-0,114; 0,068]; 0,315	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,89 [0,532; 1,493]; 0,661/ 0,99 [0,575; 1,700]; 0,967	0,99 [0,932; 1,045]; 0,661/ 1,00 [0,947; 1,054]; 0,967	-0,011 [-0,062; 0,039]; 0,759/ -0,001 [-0,049; 0,047]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,72 [0,435; 1,178]; 0,187/ 0,70 [0,423; 1,174]; 0,177	0,96 [0,903; 1,020]; 0,187/ 0,96 [0,906; 1,019]; 0,177	-0,036 [-0,089; 0,017]; 0,232/ -0,036 [-0,088; 0,016]; 0,222	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,04 [0,676; 1,588]; 0,872/ 1,16 [0,738; 1,814]; 0,526	1,01 [0,934; 1,084]; 0,872/ 1,02 [0,955; 1,095]; 0,526	0,005 [-0,056; 0,066]; 0,958/ 0,019 [-0,039; 0,077]; 0,603	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,77 [0,514; 1,166]; 0,220/ 0,82 [0,533; 1,247]; 0,346	0,95 [0,878; 1,031]; 0,220/ 0,96 [0,894; 1,040]; 0,346	-0,040 [-0,104; 0,024]; 0,262/ -0,030 [-0,092; 0,032]; 0,404	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,78 [0,553; 1,088]; 0,142/ 0,87 [0,612; 1,230]; 0,426	0,91 [0,809; 1,031]; 0,142/ 0,96 [0,857; 1,067]; 0,426	-0,058 [-0,136; 0,019]; 0,166/ -0,030 [-0,105; 0,045]; 0,480	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,73 [0,520; 1,021]; 0,066/ 0,81 [0,574; 1,149]; 0,240	0,89 [0,787; 1,008]; 0,066/ 0,94 [0,837; 1,046]; 0,240	-0,073 [-0,151; 0,005]; 0,079/ -0,045 [-0,121; 0,030]; 0,277	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,52 [0,374; 0,722]; < 0,001/ 0,56 [0,401; 0,784]; < 0,001	0,74 [0,631; 0,861]; < 0,001/ 0,80 [0,698; 0,910]; < 0,001	-0,162 [-0,241; -0,082]; < 0,001/ -0,137 [-0,215; -0,059]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,55 [0,398; 0,768]; < 0,001/ 0,57 [0,410; 0,801]; 0,001	0,76 [0,654; 0,887]; < 0,001/ 0,80 [0,705; 0,918]; 0,001	-0,146 [-0,226; -0,066]; < 0,001/ -0,132 [-0,210; -0,053]; 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,87 [0,527; 1,431]; 0,579/ 0,99 [0,584; 1,674]; 0,966	0,98 [0,926; 1,044]; 0,579/ 1,00 [0,945; 1,056]; 0,966	-0,015 [-0,067; 0,038]; 0,669/ -0,001 [-0,051; 0,049]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,71 [0,436; 1,147]; 0,159/ 0,70 [0,424; 1,142]; 0,150	0,96 [0,897; 1,018]; 0,159/ 0,96 [0,899; 1,017]; 0,150	-0,039 [-0,094; 0,015]; 0,198/ -0,039 [-0,093; 0,014]; 0,189	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/ 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181	0,56 [0,190; 1,655]; 0,418/ 0,51 [0,207; 1,233]; 0,181	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,213/ -0,023 [-0,105; 0,057]; 0,190	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,44 [0,099; 1,611]; 0,262/ 0,57 [0,203; 1,477]; 0,277	0,45 [0,140; 1,447]; 0,262/ 0,58 [0,247; 1,360]; 0,277	-0,017 [-0,098; 0,065]; 0,273/ -0,20 [-0,101; 0,062]; 0,292	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)*				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,22 [0,679; 2,182]; 0,508/ 1,44 [0,778; 2,670]; 0,244	1,02 [0,959; 1,087]; 0,508/ 1,04 [0,976; 1,099]; 0,244	0,019 [-0,037; 0,075]; 0,608/ 0,032 [-0,021; 0,085]; 0,312	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,80 [0,465; 1,378]; 0,421/ 0,83 [0,475; 1,442]; 0,504	0,97 [0,906; 1,043]; 0,421/ 0,98 [0,912; 1,046]; 0,504	-0,025 [-0,086; 0,036]; 0,506/ -0,020 [-0,080; 0,040]; 0,599	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,14 [0,698; 1,857]; 0,602/ 1,24 [0,741; 2,068]; 0,414	1,02 [0,943; 1,106]; 0,602/ 1,03 [0,958; 1,111]; 0,414	0,018 [-0,049; 0,084]; 0,691/ 0,027 [-0,037; 0,090]; 0,492	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,71 [0,447; 1,118]; 0,137/ 0,78 [0,482; 1,255]; 0,302	0,93 [0,852; 1,023]; 0,137/ 0,96 [0,879; 1,041]; 0,302	-0,055 [-0,128; 0,018]; 0,137/ -0,037 [-0,106; 0,033]; 0,363	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,84 [0,577; 1,214]; 0,348/ 0,95 [0,647; 1,398]; 0,797	0,94 [0,813; 1,076]; 0,348/ 0,98 [0,868; 1,114]; 0,797	-0,042 [-0,129; 0,045]; 0,399/ -0,011 [-0,095; 0,073]; 0,874	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,83 [0,569; 1,206]; 0,325/ 0,85 [0,575; 1,243]; 0,392	0,93 [0,808; 1,074]; 0,325/ 0,94 [0,830; 1,076]; 0,392	-0,044 [-0,133; 0,044]; 0,374/ -0,038 [-0,124; 0,048]; 0,449	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,56 [0,386; 0,801]; 0,002/ 0,56 [0,388; 0,820]; 0,003	0,76 [0,641; 0,903]; 0,002/ 0,80 [0,692; 0,927]; 0,003	-0,145 [-0,234; -0,056]; 0,002/ -0,135 [-0,222; -0,048]; 0,004	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,58 [0,399; 0,835]; 0,003/ 0,59 [0,407; 0,867]; 0,007	0,78 [0,654; 0,922]; 0,003/ 0,82 [0,708; 0,948]; 0,007	-0,136 [-0,226; -0,046]; 0,005/ -0,122 [-0,210; -0,034]; 0,009	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,20 [0,682; 2,110]; 0,526/ 1,40 [0,774; 2,535]; 0,264	1,02 [0,957; 1,090]; 0,526/ 1,04 [0,974; 1,102]; 0,264	0,019 [-0,039; 0,076]; 0,624/ 0,032 [-0,024; 0,087]; 0,333	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,78 [0,461; 1,318]; 0,352/ 0,80 [0,470; 1,373]; 0,423	0,97 [0,897; 1,040]; 0,352/ 0,97 [0,904; 1,043]; 0,423	-0,030 [-0,093; 0,033]; 0,425/ -0,025 [-0,087; 0,037]; 0,506	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,50 [0,109; 1,908]; 0,382/ 0,46 [0,140; 1,320]; 0,159	0,51 [0,156; 1,673]; 0,382/ 0,47 [0,182; 1,219]; 0,159	-0,016 [-0,107; 0,074]; 0,401/ -0,029 [-0,119; 0,061]; 0,174	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,39 [0,066; 1,655]; 0,223/ 0,56 [0,185; 1,541]; 0,257	0,40 [0,107; 1,483]; 0,223/ 0,57 [0,232; 1,408]; 0,257	-0,020 [-0,111; 0,071]; 0,223/ -0,023 [-0,114; 0,068]; 0,315	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
° + Insulin lispro (± Metformin) ohne Post-Rescue Werte * Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %				

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite				
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD. 12.22./14.144./14.147./14.193./14.195./14.197./14.200./14.202. <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.2.1.-1.2.6.				

Tabelle 4-14: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen –Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr

Intervention	Rate * [95 %-KI] ** ; p-Wert ***	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), 26/52 Wochen		
Hypoglykämien (Gesamt)		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,05 [0,83; 1,32]; 0,704/1,04 [0,83; 1,31]; 0,716	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,84 [0,66; 1,06]; 0,134/0,90 [0,72; 1,13]; 0,380	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,15 [0,89; 1,48]; 0,272/1,13 [0,89; 1,45]; 0,313	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,89 [0,69; 1,14]; 0,353/0,97 [0,76; 1,23]; 0,779	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
asymptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,81 [0,47; 1,40]; 0,448/0,81 [0,47; 1,42]; 0,468	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,67 [0,39; 1,17]; 0,162/0,69 [0,39; 1,20]; 0,187	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,42 [0,28; 0,65]; < 0,001/0,40 [0,27; 0,60]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,45 [0,29; 0,69]; < 0,001/0,50 [0,34; 0,75]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
nicht-nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,23 [0,97; 1,55]; 0,083/1,24 [0,98; 1,56]; 0,071	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,93 [0,73; 1,18]; 0,540/0,99 [0,79; 1,25]; 0,943	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), 26/52 Wochen		
Hypoglykämien (Gesamt)		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,85 [0,72; 1,00]; 0,052/0,88 [0,75; 1,03]; 0,116	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,71 [0,60; 0,84]; < 0,001/0,76 [0,64; 0,89]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial

Intervention	Rate * [95 %-KI] ** ; p-Wert ***	Ausmaß des Zusatznutzens
bestätigte symptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,91 [0,75; 1,10]; 0,324/0,96 [0,80; 1,16]; 0,684	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,75 [0,62; 0,91]; 0,003/0,82 [0,68; 0,99]; 0,036	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
asymptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,77 [0,58; 1,03]; 0,082/0,78 [0,59; 1,04]; 0,089	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,62 [0,46; 0,84]; 0,002/0,65 [0,49; 0,87]; 0,003	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,46 [0,33; 0,63]; < 0,001/0,46 [0,33; 0,62]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,38 [0,28; 0,53]; < 0,001/0,43 [0,32; 0,59]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
nicht-nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,91 [0,77; 1,08]; 0,280/0,95 [0,81; 1,12]; 0,529	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,77 [0,65; 0,90]; 0,002/0,81 [0,69; 0,96]; 0,012	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen; ohne <i>Post-Rescue</i> Werte HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite * Rate bezogen auf Dulaglutid 0,75/1,5 mg gegenüber Insulin glargin ** 95 % Konfidenzintervall ist das Konfidenzintervall der Rate *** p-Werte aus negativ Binomial-Regressions-Modell Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.148./14.150./14.152./14.188./14.190./14.194./14.196./14.198./14.201./14.203.		

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie und der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Blutglukose-cut-offs < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) und auch unter Berücksichtigung eines Blutglukose-cut-offs ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) zeigte sich gegenüber der Vergleichstherapie **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg.

Bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Blutglukose-cut-offs ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) zeigte sich des Weiteren **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie in den Hypoglykämiekategorien gesamt, bestätigt symptomatisch, asymptomatisch und nicht-nächtlich.

Insgesamt ergibt sich durch die Verringerung der Hypoglykämie-Ereignisse, insbesondere der nächtlichen Hypoglykämien (Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und bezogen auf Hypoglykämien jeglicher Definition ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Todesfälle:

Drei Todesfälle wurden unter Insulin glargin-Behandlung berichtet und je einer unter Behandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5mg). Keiner der Todesfälle wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermitteln (Tabelle 4-15).

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Patienten mit ≥ 1 SUE:

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 11,3/4,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) im Vergleich zu 12,8 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, mindestens ein SUE dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten 15,0/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 bzw. 1,5 mg versus 18,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein SUE berichtet. Bis zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-15). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte diese Ergebnisse. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE sind zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-15).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der Vergleichstherapie und **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen traten die PT *Pneumonie, Angina pectoris, Erkrankungen der Koronararterien, Synkope* und *Harnwegsinfektionen* bei mindestens 1 % der Patienten als SUE auf. Hinsichtlich der einzelnen PT konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden, (Tabelle 4-15).

Bezüglich der SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten, zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Patienten mit ≥ 1 UE

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 73,7/68,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) mindestens ein UE im Vergleich zu 60,1 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten 78,5/73,6 % Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) von mindestens einem UE berichtet im Vergleich zu 69,6 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war bis zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant höher (Tabelle 4-15). Für Dulaglutid 1,5 mg war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bis zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant höher und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch höher als unter Insulin glargin (Tabelle 4-15). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit *Baseline* HbA_{1c}-Werten $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war bis zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen statistisch signifikant höher unter Dulaglutid 0,75 mg als unter Insulin glargin. Unter Dulaglutid 1,5 mg war dieser Behandlungsunterschied bis zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen numerisch vorhanden, aber nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-15).

Der Anteil der Patienten, die ein UE berichteten, lag bei Dulaglutid höher als bei Insulin glargin, die UE betrafen vor allem den Gastrointestinaltrakt. Daraus ergibt sich bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der Vergleichstherapie und **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** (26 Wochen) bzw. **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** (52 Wochen) von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten

Zum Zeitpunkt 52 Wochen traten die PT *Nasopharyngitis*, *Kopfschmerz*, *Influenza*, *Harnwegsinfektionen*, *Verdauungsstörungen (Dyspepsie)*, *Bronchitis*, *Gelenkschmerzen (Arthralgie)* und *periphere Ödeme* bei mindestens 5 % der Patienten auf. Statistisch signifikante Unterschiede konnten lediglich für *Verdauungsstörungen (Dyspepsie)* festgestellt werden (Tabelle 4-15). *Verdauungsstörungen (Dyspepsie)* traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 3,4/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei 0,3 % der Patienten unter Insulin glargin auf. Wie für einen GLP-1-Rezeptoragonisten typisch, konnten diesbezüglich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Dulaglutid festgestellt werden (Tabelle 4-15).

Bezüglich der UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, zeigte sich mit Ausnahme der Verdauungsstörungen **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Therapieabbrüche aufgrund UE/Tod

In allen Therapiegruppen war die Zahl der Patienten, die die Therapie aufgrund UE/Tod abbrachen, gering. In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen hatten 21 (7,2 %) bzw. 31 (10,5 %) Patienten (0,75 bzw. 1,5 mg) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod abgebrochen, während es in der Insulin glargin Behandlungsgruppe 12 (4,1 %) Patienten waren. Damit kam es unter Insulin glargin zu numerisch weniger Therapieabbrüchen als unter Dulaglutid 0,75 mg und zu statistisch signifikant weniger Therapieabbrüchen als unter Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-15). Allerdings lag die absolute Risikoerhöhung bei nur 7%. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse. Die Ergebnisse für die Subpopulation sind hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Therapie abbrachen, zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-15).

Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der Vergleichstherapie und **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Studienabbrüche aufgrund UE/Tod

In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen hatten 14 (4,8 %) bzw. 21 (7,1 %) (0,75 bzw. 1,5 mg) der Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod abgebrochen, während es in der Insulin glargin Behandlungsgruppe elf (3,7 %) der Patienten waren. Damit kam es zu numerisch weniger Studienabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-15). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Es kam zu statistisch signifikant weniger Studienabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 1,5 mg und zu numerisch weniger als unter Dulaglutid 0,75 mg. Die Ergebnisse für die Subpopulation sind hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Studie abbrachen, demnach zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-15).

Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Ergänzend zu den Daten der gesamten unerwünschten Ereignisse wurden auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (aufgrund des Wirkmechanismus oder der Verabreichungsform von Dulaglutid) dargestellt. Darunter fielen neben Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betrafen, insbesondere solche unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Veränderungen des Pankreas oder der Schilddrüse stehen konnten.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 16,4/25,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg und bei 2,4 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens eine Episode von *Übelkeit*, bei 15,4/16,6 % und 5,1 % der Patienten mindestens eine Episode von *Diarrhoe*, bei 10,6/10,9 % und 1,4 % der Patienten mindestens eine Episode von *Erbrechen* und bei 6,1/8,8 % und bei keinem Patienten mindestens eine Episode von *Appetitlosigkeit* auf. Im gesamten Zeitraum von 52 Wochen war der Anteil Patienten mit gastrointestinalen UE annähernd gleich wie während der ersten 26 Studienwochen: Mindestens eine Episode von *Übelkeit* erlebten 17,8/25,8 % während der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 3,4 % während der Behandlung mit Insulin glargin, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Diarrhoe* war 15,7/16,6 % und 6,1 %, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Erbrechen* 10,6/12,2 % und 1,7 % und der Anteil Patienten mit *Appetitlosigkeit* 6,1/9,2 % bzw. 0 % unter Insulin glargin. Im Gruppenvergleich konnten über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen, wie für einen GLP-1-Rezeptoragonisten erwartet, bezüglich der den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse (*PT: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Appetitlosigkeit*) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg festgestellt werden (Tabelle 4-15), jedoch waren die meisten dieser Ereignisse leicht bis moderat. Die geringe Zunahme von gastrointestinalen UE im zweiten gegenüber dem ersten Studienhalbjahr weist darauf hin, dass die Störungen vor allem zu Beginn der Behandlung auftraten.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche Patienten mit *Baseline* HbA_{1c}-Werten $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Für diese Subpopulation sind die Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignis (*Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Appetitlosigkeit*) zu denen der ITT- Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-15).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem den Gastrointestinaltrakt betreffenden unerwünschten Ereignis zeigte sich **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Es konnte kein Fall von adjudizierter Pankreatitis festgestellt werden (Tabelle 4-15).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem das Pankreas betreffenden unerwünschten Ereignis zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadens-potenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) bei drei (1,0 %)/sechs (2,0 %) und unter Insulin glargin bei zwei (0,7 %) Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, das die Schilddrüse betraf. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4-15), wobei zu berücksichtigen ist, dass die statistische Analyse aufgrund der geringen Zahlen in Ihrer Aussage eingeschränkt ist.

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem die Schilddrüse betreffenden unerwünschten Ereignis zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-15: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Todesfälle, 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,33 [0,006; 4,200]; 0,624	0,37 [0,052; 2,638]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,623	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Todesfälle, 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,51 [0,009; 9,845]; 1,000	0,52 [0,054; 5,052]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,096; 0,086]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,52 [0,009; 10,105]; 1,000	0,54 [0,056; 5,187]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,095; 0,087]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE, 26/52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,86 [0,524; 1,417]; 0,557/ 0,79 [0,512; 1,224]; 0,293	0,88 [0,566; 1,359]; 0,557/ 0,82 [0,572; 1,184]; 0,293	-0,016 [-0,068; 0,037]; 0,645/ -0,032 [-0,092; 0,028]; 0,347	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,34 [0,166; 0,657]; < 0,001/ 0,45 [0,276; 0,740]; 0,001	0,37 [0,205; 0,668]; < 0,001/ 0,50 [0,325; 0,773]; 0,001	-0,081 [-0,161; -0,001]; < 0,001/ -0,091 [-0,146; -0,036]; 0,002	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE, 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,91 [0,515; 1,589]; 0,729/ 0,85 [0,519; 1,389]; 0,515	0,92 [0,557; 1,506]; 0,729/ 0,87 [0,577; 1,318]; 0,515	-0,010 [-0,068; 0,048]; 0,839/ -0,022 [-0,088; 0,044]; 0,599	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,37 [0,161; 0,782]; 0,005/ 0,57 [0,331; 0,975]; 0,039	0,40 [0,203; 0,777]; 0,005/ 0,61 [0,384; 0,982]; 0,039	-0,073 [-0,163; 0,018]; 0,008/ -0,066 [-0,129; -0,004]; 0,053	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten, 52 Wochen				
PT: Pneumonie				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,08 [0,400; 201,747]; 0,215	3,38 [0,582; 19,640]; 0,215 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,363	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,00 [0,013; 79,027]; 1,00	1,00 [0,063; 16,080]; 1,000 [#]	0,00 [-0,080; 0,080]; 1,00	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Angina pectoris				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,14 [0,579; Inf]; 0,249	0,14 [0,014; 1,310]; 0,249 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,251	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Erkrankungen der Koronararterie				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,14 [0,579; Inf]; 0,249	0,14 [0,014; 1,310]; 0,249 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,251	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Synkope				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,14 [0,591; Inf]; 0,122	7,52 [0,079; 72,542]; 0,122 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,243	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,14 [0,591; Inf]; 0,122	7,52 [0,079; 72,542]; 0,122 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,243	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE, 26/52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,86 [1,312; 2,636]; < 0,001/ 1,60 [1,099; 2,316]; 0,014	1,23 [1,092; 1,376]; < 0,001/ 1,13 [1,024; 1,242]; 0,014	0,136 [0,061; 0,211]; < 0,001/ 0,089 [0,019; 0,159]; 0,018	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,46 [1,042; 2,053]; 0,028/ 1,22 [0,850; 1,739]; 0,285	1,14 [1,014; 1,291]; 0,028/ 1,06 [0,955; 1,170]; 0,285	0,087 [0,010; 0,164]; 0,034/ 0,040 [-0,033; 0,112]; 0,328	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE, 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,73 [1,172; 2,550]; 0,006/ 1,52 [1,000; 2,299]; 0,049	1,20 [1,053; 1,359]; 0,006/ 1,11 [1,000; 1,238]; 0,049	0,120 [0,036; 0,204]; 0,007/ 0,079 [0,001; 0,158]; 0,063	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,38 [0,942; 2,021]; 0,097/ 1,16 [0,773; 1,732]; 0,479	1,12 [0,979; 1,281]; 0,097/ 1,04 [0,930; 1,168]; 0,479	0,073 [-0,013; 0,160]; 0,119/ 0,030 [-0,052; 0,111]; 0,545	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten, 52 Wochen				
PT: Nasopharyngitis				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,01 [0,602; 1,700]; 0,966	1,01 [0,636; 1,604]; 0,966	0,001 [-0,049; 0,051]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,60 [0,335; 1,076]; 0,084	0,63 [0,367; 1,071]; 0,084	-0,040 [-0,086; 0,005]; 0,113	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Kopfschmerz				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,34 [0,733; 2,465]; 0,338	1,31 [0,750; 2,299]; 0,338	0,021 [-0,022; 0,065]; 0,422	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,84 [0,433; 1,645]; 0,618	0,85 [0,456; 1,595]; 0,618	-0,010 [-0,049; 0,029]; 0,742	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Influenza				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,51 [0,691; 3,393]; 0,281	1,48 [0,743; 2,934]; 0,281	0,021 [-0,060; 0,101]; 0,348	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,17 [0,507; 2,716]; 0,704	1,16 [0,561; 2,390]; 0,704	0,007 [-0,074; 0,087]; 0,839	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Harnwegsinfektionen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,15 [0,565; 2,356]; 0,694	1,14 [0,583; 2,249]; 0,694	0,007 [-0,029; 0,044]; 0,833	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,66 [0,260; 1,596]; 0,414	0,67 [0,305; 1,465]; 0,414	-0,017 [-0,097; 0,064]; 0,419	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)				
Dulaglutid 0,75 mg°	10,42 [1,462; 453,876]; 0,006	5,34 [1,621; 17,587]; 0,006 [#]	0,031 [-0,050; 0,111]; 0,014	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	29,72 [4,813; 1220,829]; < 0,001	7,03 [3,929; 15,001]; < 0,001 [#]	0,088 [0,007; 0,168]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Bronchitis				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,70 [0,300; 1,591]; 0,447	0,71 [0,347; 1,467]; 0,447	-0,016 [-0,098; 0,064]; 0,463	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,46 [0,168; 1,142]; 0,100	0,47 [0,207; 1,077]; 0,100	-0,030 [-0,111; 0,050]; 0,104	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,87 [0,373; 2,000]; 0,847	0,88 [0,424; 1,808]; 0,847	-0,006 [-0,088; 0,074]; 0,868	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,52 [0,189; 1,338]; 0,201	0,54 [0,230; 1,243]; 0,201	-0,024 [-0,104; 0,057]; 0,205	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: periphere Ödeme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,72 [0,692; 4,533]; 0,218	1,68 [0,749; 3,787]; 0,218	0,021 [-0,060; 0,101]; 0,286	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,78 [0,242; 2,376]; 0,801	0,78 [0,295; 2,068]; 0,801	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,805	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Abbrüche wegen UE/Tod, 52 Wochen				
Therapieabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,83 [0,839; 4,154]; 0,110	1,77 [0,886; 3,527]; 0,110	0,031 [-0,050; 0,111]; 0,143	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,78 [1,351; 6,062]; 0,003	2,59 [1,358; 4,948]; 0,003	0,065 [-0,016; 0,144]; 0,004	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,30 [0,538; 3,222]; 0,547	1,29 [0,594; 2,785]; 0,547	0,011 [-0,071; 0,091]; 0,664	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,99 [0,894; 4,646]; 0,072	1,92 [0,940; 3,902]; 0,072	0,034 [-0,047; 0,114]; 0,100	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Abbrüche wegen UE/Tod, 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Therapieabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,46 [0,587; 3,747]; 0,408	1,43 [0,648; 3,155]; 0,408	0,018 [-0,073; 0,108]; 0,495	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,95 [1,333; 7,009]; 0,005	2,73 [1,345; 5,523]; 0,005	0,072 [-0,019; 0,162]; 0,006	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,29 [0,449; 3,830]; 0,638	1,28 [0,513; 3,178]; 0,638	0,009 [-0,082; 0,099]; 0,775	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,48 [0,997; 6,710]; 0,042	2,36 [1,046; 5,317]; 0,042	0,045 [-0,045; 0,136]; 0,052	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI), 26/52 Wochen				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Übelkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	8,09 [3,542; 21,515]; < 0,001/ 6,17 [3,012; 13,882]; < 0,001	6,93 [3,187; 15,057]; < 0,001/ 5,25 [2,723; 10,136]; < 0,001	0,140 [0,059; 0,219]; < 0,001/ 0,144 [0,062; 0,223]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	13,82 [6,196; 36,153]; < 0,001/ 9,93 [4,947; 21,966]; < 0,001	10,61 [4,970; 22,638]; < 0,001/ 7,63 [4,024; 14,452]; < 0,001	0,227 [0,147; 0,304]; < 0,001/ 0,224 [0,144; 0,301]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Diarrhoe				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,40 [1,849; 6,248]; < 0,001/ 2,88 [1,625; 5,092]; < 0,001	3,03 [1,728; 5,314]; < 0,001/ 2,58 [1,534; 4,344]; < 0,001	0,103 [0,055; 0,151]; < 0,001/ 0,096 [0,046; 0,146]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	3,73 [2,041; 6,821]; < 0,001/ 3,08 [1,745; 5,422]; < 0,001	3,28 [1,881; 5,712]; < 0,001/ 2,73 [1,631; 4,574]; < 0,001	0,115 [0,066; 0,165]; < 0,001/ 0,105 [0,055; 0,156]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Erbrechen				
Dulaglutid 0,75 mg°	8,64 [2,988; 34,030]; < 0,001/ 6,89 [2,595; 22,958]; < 0,001	7,83 [2,799; 21,902]; < 0,001/ 6,26 [2,470; 15,885]; < 0,001	0,092 [0,011; 0,172]; < 0,001/ 0,089 [0,007; 0,168]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,88 [3,081; 34,930]; < 0,001/ 8,09 [3,091; 26,730]; < 0,001	8,03 [2,875; 22,414]; < 0,001/ 7,22 [2,875; 18,154]; < 0,001	0,095 [0,014; 0,174]; < 0,001/ 0,105 [0,024; 0,184]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Appetitlosigkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	39,82 [5,869; Inf]; < 0,001/ 39,82 [5,869; Inf]; < 0,001	7,93 [3,103; 20,241]; < 0,001 [#] / 7,93 [3,103; 20,241]; < 0,001 [#]	0,061 [-0,020; 0,141]; < 0,001/ 0,061 [-0,020; 0,141]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	58,31 [8,892; Inf]; < 0,001/ 60,74 [9,288; Inf]; < 0,001	8,10 [3,693; 17,772]; < 0,001 [#] / 8,13 [3,759; 17,590]; < 0,001 [#]	0,088 [0,007; 0,168]; < 0,001/ 0,092 [0,011; 0,171]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI), 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Übelkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,06 [2,857; 20,857]; < 0,001/ 5,95 [2,658; 15,035]; < 0,001	6,13 [2,632; 14,270]; < 0,001/ 5,11 [2,443; 10,676]; < 0,001	0,129 [0,038; 0,218]; < 0,001/ 0,137 [0,047; 0,227]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	14,18 [5,933; 40,910]; < 0,001/ 11,03 [5,063; 27,251]; < 0,001	10,66 [4,700; 24,166]; < 0,001/ 8,25 [4,047; 16,839]; < 0,001	0,242 [0,153; 0,329]; < 0,001/ 0,243 [0,153; 0,329]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Diarrhoe				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,64 [1,373; 5,072]; 0,003/ 2,37 [1,269; 4,423]; 0,006	2,41 [1,323; 4,381]; 0,003/ 2,17 [1,232; 3,823]; 0,006	0,082 [0,029; 0,136]; 0,004/ 0,078 [0,023; 0,134]; 0,009	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	3,21 [1,691; 6,111]; < 0,001/ 2,79 [1,507; 5,158]; < 0,001	2,85 [1,585; 5,109]; < 0,001/ 2,49 [1,429; 4,338]; < 0,001	0,108 [0,051; 0,165]; < 0,001/ 0,100 [0,042; 0,158]; 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Erbrechen				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	8,16 [2,393; 43,048]; < 0,001/ 6,10 [2,019; 24,651]; < 0,001	7,49 [2,272; 24,688]; < 0,001/ 5,62 [1,966; 16,053]; < 0,001	0,081 [-0,010; 0,171]; < 0,001/ 0,077 [-0,014; 0,167]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg[°]	10,57 [3,168; 55,007]; < 0,001/ 9,24 [3,177; 36,526]; < 0,001	9,43 [2,902; 30,669]; < 0,001/ 8,12 [2,914; 22,650]; < 0,001	0,106 [0,051; 0,196]; < 0,001/ 0,119 [0,028; 0,209]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Appetitlosigkeit				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	36,17 [5,241; Inf]; < 0,001/ 36,17 [5,241; Inf]; < 0,001	8,07 [2,979; 21,839]; < 0,001 [#] / 8,07 [2,979; 21,839]; < 0,001 [#]	0,068 [-0,023; 0,158]; < 0,001/ 0,068 [-0,023; 0,158]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg[°]	54,78 [8,240; Inf]; < 0,001/ 57,39 [8,664; Inf]; < 0,001	8,58 [3,714; 19,833]; < 0,001 [#] / 8,62 [3,795; 19,599]; < 0,001 [#]	0,101 [0,010; 0,191]; < 0,001/ 0,105 [0,014; 0,195]; < 0,001	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreas, 52 Wochen				
adjudizierte Pankreatitis				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg[°]	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schilddrüse, 52 Wochen				
Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen bezogenem UE				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	1,52 [0,173; 18,318]; 0,685	1,51 [0,260; 8,776]; 0,685 [#]	0,003 [-0,077; 0,084]; 0,991	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg[°]	3,05 [0,539; 31,107]; 0,176	2,76 [0,685; 11,130]; 0,176 [#]	0,014 [-0,067; 0,094]; 0,283	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) [#] Peto OR * Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.10.1./12.3./12.9./12.10./14.101./14.103./14.114.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.4.0.-1.4.10.				

Mit einer höheren Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen und einer geringeren Häufigkeit von Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien unter Dulaglutid ergibt sich insgesamt **kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** unter einer Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg, welches eine Herabstufung des festgestellten medizinischen Zusatznutzens rechtfertigen würde.

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

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Anhand der direkt vergleichenden Studie AWARD-4 wurde der medizinische Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin lispro ($\pm$ Metformin) für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, bei denen eine konventionelle Insulintherapie (maximal 2 Injektionen Insulin: basales Insulin oder basales und prandiales Insulin in Kombination) alleine oder in Kombination mit oralen glukosesenkenden Arzneimitteln in Ergänzung zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutglukosekontrolle erreichen konnte, beurteilt.

Es handelt sich bei der ZVT um eine unstrittig hoch wirksame Behandlung mit guter Verträglichkeit, die sich laut AM-RL vor Humaninsulin durch den "Zusatznutzen" seltenerer Hypoglykämien auszeichnet. Im Vergleich senkt Dulaglutid bei besserer glukosesenkender Wirkung die Inzidenz von Hypoglykämien weiter und führt außerdem zu geringerer bzw. keiner Gewichtszunahme, so dass für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* HbA_{1c} – *Composite Endpoints* ein beträchtlicher Zusatznutzen sowie für HbA_{1c} und Veränderungen des Körpergewichtes und BMI ein geringer Zusatznutzen festgestellt wurde (Tabelle 4-16). In den übrigen patientenrelevanten Effektparametern erweist sich Dulaglutid als mindestens ebenso wirksam (Tabelle 4-16). Auch in der Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* weist Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinerlei Nachteile auf. Die Einbeziehung der Dimensionen *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wirkt sich daher bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens neutral aus (Tabelle 4-16). Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* konnte insgesamt, und insbesondere basierend auf der Reduktion der Hypoglykämien, ein geringeres Schadenspotenzial gezeigt werden. Das geringfügig erhöhte Schadenspotenzial durch das häufigere Auftreten von gastrointestinalen Ereignissen unter der Behandlung mit Dulaglutid, wie für die Substanzklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten erwartet, würde eine Herabstufung des festgestellten medizinischen Zusatznutzens nicht rechtfertigen (Tabelle 4-16).

Vor diesem Hintergrund ist für Dulaglutid in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ein **beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen** festzustellen.

Tabelle 4-16: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Mortalität*	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert Anteil der Patienten mit HbA _{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 % Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - Composite Endpoints (Erreichen eines HbA _{1c} < 7 % im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes)	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
kardiovaskuläre Morbidität** Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinter-ventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinter-ventionen)) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
zerebrovaskuläre Morbidität*** Zerebrovaskuläre Ereignisse, wie Schlaganfall oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigen Komitee bestätigt. Weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC dargestellt.	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität[#]	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
APPADL/IW-SP	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
LBSS	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Anhaltspunkt</i>

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr)	<i>geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Todesfälle	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE	<i>geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod	<i>höheres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>höheres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ** Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) *** Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Es wurden <i>Preferred Terms</i>, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den <i>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</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung:

Es sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V von Dulaglutid bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterien), zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin, 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 Typ 2 Diabetes mellitus wird zum derzeitigen Stand nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (3) ein Stufenprogramm empfohlen. Erst wenn die erste Stufe, die „Basistherapie“, die eine Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung (zusätzlich Behandlung weiterer Risikofaktoren, wenn indiziert) umfasst, nach drei bis sechs Monaten keinen Erfolg (Erreichen eines HbA_{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 (3). Nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin sollen andere orale Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden. Wenn auch die pharmakologische Monotherapie nach drei bis sechs Monaten keinen Erfolg (Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes innerhalb des individuell festgelegten Therapiezielbereiches) zeigt, wird eine Behandlungseskalation empfohlen.

Als nächste Stufe empfehlen die an der NVL beteiligten Fachgesellschaften verschiedene Kombinationstherapien, einschließlich einer zweifachen oralen antidiabetischen Therapie. Falls damit der individuelle Zielbereich für den HbA_{1c}-Wert nicht erreicht werden kann, werden komplexere Insulinschemata empfohlen. Dabei kann mit einer Intensivierung einer konventionellen Insulintherapie im Sinne der Basal-Bolus-Therapie oder ICT (intensivierte konventionelle Insulintherapie) zeitnah auf die glykämische Situation reagiert werden.

In der NVL wird betont, dass es sich bei der ICT um die Therapie „mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien unter allen Insulinregimen“ handelt. Folgerichtig wird dort gefordert, bei der Festsetzung des Behandlungszielbereiches "zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen" abzuwägen.

In die gleiche Richtung weist die Forderung der amerikanischen Fachgesellschaft ADA, wenn sie die Therapieziele "Reduktion von Hyperglykämien" und "Reduktion von Hypoglykämien" als gleichrangige benennt:

“The ultimate goal of the glycemic management of diabetes is a lifetime of euglycemia without hypoglycemia”. (9)

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. Dies gilt insbesondere gegenüber Hochrisikoregimen wie z. B. der ICT.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation entspricht den Anforderungen der Fachinformation von *Trulicity*[®]. Dieses ist u. a. in Kombination mit Insulin 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.

Insulintitration: Der Einfluss einer Insulintherapie auf das Hypoglykämierisiko und das Gewicht ist durch klinische Studien belegt (3, 25). Zudem besteht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit indizierter Insulintherapie häufig eine periphere Insulinresistenz, die hohe therapeutische Insulindosen erforderlich macht (3). Mit nachlassender Betazellfunktion steigt der Insulinbedarf weiter. Die Insulindosen, die zur Erreichung eines entsprechenden Blutglukosewertes benötigt werden, führen aber in nicht selten auch zu Hypoglykämien und müssen daher häufig in einen unter dem Aspekt der HbA_{1c}-Senkung suboptimalen Bereich zurückgeführt werden. Hohe Insulindosen mit dem entsprechenden Nebenwirkungsrisiko, häufigen Applikationen und Blutglukosemessungen haben außerdem einen negativen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten (26).

Die Insulindosisanpassungen während der Studie AWARD-4 basierten auf den Messungen der Blutglukoseselbstkontrolle.

Die Titration von Insulin glargin erfolgte nach einem vorgegebenen Algorithmus (1, 27) im Sinne der Standard-forcierten-Zieltitrierung. Es konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass mit diesem Vorgehen ein hoher Anteil von Patienten mit T2DM ihr therapeutisches Ziel erreichen konnten (27-32) Die Anpassung der Insulin glargin Dosis erfolgte basierend auf den Nüchternwerten, wobei ein Zielwert von 100 mg/dL angestrebt wurde.

Die Anpassungen der Insulin lispro Dosis in allen Behandlungsgruppen erfolgte nach einem präspezifizierten, publizierten Algorithmus (1, 19) auf der Basis des Median der drei letzten vorangegangenen Messungen jeweils entsprechend vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen (detaillierter Behandlungsalgorithmus s. Tabelle 4-26).

Tägliche Gesamt-Insulindosis

Die tägliche Insulindosis wurde gemäß Studienunterlagen anhand der absoluten Änderung der täglichen Gesamt-Insulindosis, der täglichen Insulin lispro und der Insulin glargin Dosis in Einheiten, beziehungsweise in Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 26/52 (mittels MMRM-Analysen) errechnet und zusammenfassend dargestellt.

Vergleichstherapie:

Insulin, mit oder ohne Metformin als Kombinationspartner (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 (33).

Endpunkte:

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Dulaglutid, soweit auf der Basis von AWARD-4 Daten vorhanden, berücksichtigt:

Tabelle 4-17: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität*	
Morbidität	
	Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle 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 (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und Todesfälle wurden von unabhängigen, verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt.

Nutzendimension	Endpunkte
	zerebrovaskuläre Morbidität*** Zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder transiente ischämische Ereignisse wurden von einem unabhängigen, verblindeten externen Sachverständigen-Komitee bestätigt. Weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC dargestellt. vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität#
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<i>The European Quality of Life - 5 dimensions (EQ-5D/VAS)</i> <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL)/</i> <i>Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP)</i> <i>Low Blood Sugar Survey (LBSS)</i>
Sicherheit/Nebenwirkungen	Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr) Todesfälle Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ** Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) *** Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Es wurden <i>Preferred Terms</i> , die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen, berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den <i>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</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i> ; BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; SMBG: <i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 kombinierter Endpunkt ausgewertet.

Typ 2 Diabetes tritt oft assoziiert mit Übergewicht/Adipositas, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen auf. Als wichtigsten Risikofaktor dieses Symptomenkomplexes benennt z. B. die NVL die Adipositas. Insbesondere eine vermehrte intraabdominelle Fetteinlagerung stellt einen Risikofaktor sowohl für Typ 2 Diabetes mellitus als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Im Abschnitt H 2.3 der NVL heißt es dazu:

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

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

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

Auch in der gemeinsamen Leitlinie US-amerikanischer Fachgesellschaften zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas wird betont, dass bereits eine Gewichtsreduktion um 2-5 % das kardiovaskuläre Risiko senken kann (6). Ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie, der in einer Reduktion oder mindestens Stabilisierung von Körpergewicht und BMI zum Ausdruck kommt, wird daher als vorteilhaft angesehen und stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (3, 34).

Studientypen:

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, dem Studientyp, der Studiendauer und dem Publikationstyp (Tabelle 4-18) formuliert.

Tabelle 4-18: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Einschlusskriterien		Details
E1	Studienpopulation	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterium), die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit glukosesenkenden Mitteln keine ausreichende Blutglukosekontrolle aufweisen.
E2	Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche) und Insulin lispro (nach Behandlungsalgorithmus) mit oder ohne Metformin
E3	Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Insulin glargin und Insulin lispro (beide nach Behandlungsalgorithmus) mit oder ohne Metformin
E4	Endpunkte	mindestens einer der in Tabelle 4-1 genannten patientenrelevanten Endpunkte
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥ 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt ¹

Ausschlusskriterien		Details
A1	Studienpopulation	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und pharmakologisch nicht vorbehandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes
A2	Intervention	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Dulaglutid bezogen auf das Anwendungsgebiet
A3	Vergleichstherapie	andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
A4	Endpunkte	keiner der oben (Tabelle 4-1) genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
A5	Studientypen	nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, <i>Case Reports</i>
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: <i>World Health Organization</i>		
¹ Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. <i>clinicaltrials.gov</i>) können ebenfalls berücksichtigt werden.		

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, die unter Insulin (mit oder ohne Metformin) zusätzlich zu einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutglukosewert aufweisen.

Intervention:

Dulaglutid einmal wöchentliche subkutane Injektion von 0,75/1,5 mg zusätzlich zu einer Kombinationstherapie mit prandialem Insulin lispro (mit oder ohne Metformin).

Vergleichstherapie:

Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin entspricht der vom G-BA (Beratungsanforderung 2013-B-087) am 23.10.2013 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studientyp:

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

Studiendauer:

Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dies entspricht auch den Vorgaben der EMA (10).

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: 01.12.14). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die vollständigen Suchprofile befinden sich im Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche:

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

Suche in Studienregistern:

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den medizinischen Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier 4.1 des IQWiG (35) ableiten zu können.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, wurde geprüft, ob eine Konsistenz der Ergebnisse durch gleichgerichtete Effekte vorlag. Die Effekte wurden dann als gleichgerichtet angesehen, wenn eine quantitative Zusammenfassung in einer Metaanalyse aufgrund einer geringen Heterogenität als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde und die Metaanalyse einen statistisch signifikanten Gesamteffekt aufwies. Falls eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar war, wurden die Effekte dann als gleichgerichtet eingestuft, wenn in 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 4-19: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: IQWiG-Methodenpapier (35)						

Wenn die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Grundlage einer einzigen Studie erfolgt, können aus den Daten *Belege* abgeleitet werden, wenn die betreffende Studie eine besondere Güte und eine ausreichende Größe vorzuweisen hat (35).

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 zu den eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (36) 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 4-27 bis Tabelle 4-32 dargestellt.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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-4.

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studienteilnehmer in Tabelle 4-27 bis Tabelle 4-32 sowie eine graphische Darstellung zu den Studienpopulationen finden sich im Anhang 4-E. Folgende *Baseline*-Patientencharakteristika wurden erfasst und dargestellt:

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

- *Body Mass Index* (BMI)
- Art der Begleitbehandlung
 - tägliche Gesamt-Insulindosis (*Total Daily Insulin Dosis*, TDI) bei Studieneinschluss
 - Insulin: basal/basal und prandial
 - antihyperglykämische Medikation: ja/nein
 - Begleitbehandlung mit Metformin

Patientenrelevante Endpunkte

Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert. 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 (Abschnitt 4.3.1.3.1.4):

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode oder als Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr)
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE
- SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE
- UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod
- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gastrointestinaltrakt/Pankreas/Schilddrüse)

Da in der NVL HbA_{1c}-Werte bis 7,5 % als zielkonform betrachtet werden, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die lediglich Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte. Diese Analyse erfolgte für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
 - o Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert
 - o Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} $\leq 6,5$
- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*
- Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode oder als Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr)
- 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

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 wurden für dichotome Zielvariablen das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (ARD) berechnet. Bei Ereignishäufigkeiten $\leq 1\%$ in einer der Behandlungsgruppen 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. sie basierten auf einfachen Vierfeldertafeln. Wenn nicht anders angegeben, wurden hierfür zwei statistische Modelle bzw. Analysen für den Vergleich der Behandlungsgruppen durchgeführt. Im Gegensatz hierzu fassten die präspezifizierten Analysen der Studienberichte im Normalfall alle Behandlungsgruppen in einem einzigen Modell zusammen. Für die vorliegenden *post-hoc* Analysen resultiert dies in leicht unterschiedlichen Ergebnissen aus den beiden statistischen Modellen. Dies betrifft jedoch nicht die Ergebnisse aus den rein deskriptiven Analysen.

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 ein 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 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.

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

Tabelle 4-20: 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 $\leq 1\%$ 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 $\leq 5\%$ in mindestens einer Zelle	RR OR ARD	asymptot. KI exaktes KI exaktes KI (*)	Fisher's exakter Test Fisher's exakter Test Z-Test (***)
Häufigkeiten ≥ 1 in beiden Behandlungsgruppen und $> 5\%$ in allen Zellen	RR OR ARD	asymptot. KI asymptot. KI asymptot. KI	Chi ² -test Chi ² -test Z-Test (***)
(*) exakte, nicht bedingte KI-Grenzen (siehe EXACT statement in SAS PROC FREQ) (**) + 0,5 addiert zu allen Zellhäufigkeiten. (***) Stetigkeits-adjustierter Chi ² -Test (Z-Test) Quelle: Bradburn <i>et al.</i> ; 2007 (37), Borenstein <i>et al.</i> (38).			

Genauere Informationen zu den angenommenen Verteilungen und verwendeten statistischen Modellen befinden sich in den entsprechenden Kapiteln der Analysepläne sowie in den dazugehörigen Auswertetabellen (7). 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.

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Die Blutglukosekontrolle wurde anhand der absoluten Änderung des HbA_{1c} von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA_{1c}-Messung war Visite 4) bis zum Zeitpunkt Woche 26 und Woche 52 (bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (ANCOVA mit LOCF) imputiert) dargestellt. Darüber hinaus wurden für die Veränderung des HbA_{1c} auch MMRM-Analysen durchgeführt und dargestellt. Der HbA_{1c}-Wert wurde für alle Studienteilnehmer objektiv und verblindet in einem Zentrallabor bestimmt. Der HbA_{1c}-Wert wurde des Weiteren im Zusammenhang mit dem Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 ein HbA_{1c} < 7 % bzw. ≤ 6,5 % erreicht hatten, ausgewertet. Darüber hinaus wurde das Erreichen dieser Zielbereiche ohne das Auftreten von Hypoglykämien der verschiedenen Definitionen, ohne eine Gewichtszunahme bzw. mit einer Gewichtsabnahme ≥ 3/5/10% als „*Composite*“ Endpunkte interpretiert. Auch Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle wurden analysiert.

Patienten, für die innerhalb der ersten 52 Wochen der Behandlungsphase ein persistierender HbA_{1c} ≥ 8 % (nach Randomisierung an zwei oder mehr mindestens 12 Wochen auseinander liegenden Messzeitpunkten) dokumentiert wurde, wurden für weitere therapeutische Maßnahmen berücksichtigt. Dabei mussten diese Patienten außerdem eine unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen, definiert als eine Änderung des HbA_{1c} um < 0,3 % zwischen den letzten beiden Messzeitpunkten. Daher wurde jeder Patient mindestens sechs Monate beobachtet, bevor eine Entscheidung für weitere therapeutische Maßnahmen basierend auf HbA_{1c}-Messungen getroffen wurde. Patienten, deren HbA_{1c} oberhalb des Zielwertes lag, die jedoch eine Änderung des HbA_{1c} ≥ 0,3 % innerhalb der letzten drei Monate aufwiesen, wurden nicht für weitere therapeutische Maßnahmen berücksichtigt. Weitere therapeutische Maßnahmen wurden auch für Patienten in Betracht gezogen, die trotz nachgewiesener Compliance persistierende, schwere Hyperglykämien aufwiesen.

Eine persistierende schwere Hyperglykämie lag vor, wenn Folgendes zutraf:

- Ein durchschnittlicher FBG > 270 mg/dL über mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten sechs Wochen nach Randomisierung oder
- Ein durchschnittlicher FBG > 240 mg/dL über mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) ab der siebten Woche nach Randomisierung oder
- Ein durchschnittlicher FBG > 200 mg/dL zu einem beliebigen Zeitpunkt nach den ersten 26 Wochen nach Randomisierung und in Abwesenheit von Ereignissen, die zu einem erhöhten Blutglukosewert führen können.

Bei Patienten, die persistierende schwere Hyperglykämien aufwiesen, deren letzte HbA_{1c}-Messungen jedoch auf eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle (Änderung des HbA_{1c} $\geq 0,3$ %) im Vergleich zur vorherigen Messung hindeuteten, konnte der untersuchende Arzt entscheiden, ob eine neue Intervention angebracht war.

Eine Senkung des HbA_{1c}-Werts ist einerseits von unmittelbarer klinischer Relevanz, da diese eine Verbesserung der Morbidität darstellt. Darüber hinaus ist sie auch von mittelbarer klinischer Bedeutung, da bereits eine HbA_{1c}-Reduktion um 1 % mit einer signifikanten Reduktion Diabetes-assoziiierter Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden sein kann (2).

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 (Therapie des Typ-2-Diabetes) sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA_{1c}-Wert innerhalb eines Korridors von 6,5 % bis 7,5 % liegt und empfiehlt Zielwerte um 6,5 % oder darunter nur dann, wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können bzw. bei kurzer Erkrankungsdauer und in Abwesenheit von Begleiterkrankungen (3). In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (5, 6).

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 vorherigen 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 UKPDS-Auswertung wurde gezeigt, dass sich bei einer Senkung des HbA_{1c} um 1 % das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37 % und das Risiko der untersuchten makrovaskulärer Endpunkte um 12 - 16 % verringerte (2). In der Studie „*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*“ (ADVANCE) bewirkte die intensiviertere antihyperglykämische Therapie mit einem erreichten mittleren HbA_{1c}-Wert von 6,5 % eine statistisch signifikante Reduktion eines kombinierten Endpunkts von makro- und mikrovaskulären Ereignissen, die vor allem auf einer um 21 % reduzierten Inzidenz von Nephropathien beruhte“ (39).

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 noch erhöht, wenn diese optimierte, normnahe glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien und ohne eine Gewichtszunahme bzw. idealerweise mit einer Gewichtsabnahme erreicht werden kann. Selbst eine moderate Gewichtsabnahme von 2-5 % unterstützt die Verbesserung der glykämischen Einstellung.

Eine aktuelle Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (ACCORD-, ADVANCE-, UKPD- und VADT-Studie) zeigte eine statistisch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte im Zusammenhang mit einer intensiven Blutglukosesenkung (40, 41). Schließlich legte eine *Follow-up*-Untersuchung von Patienten aus der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutglukoseeinstellung auch auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann, selbst wenn diese frühe normnahe Blutglukoseeinstellung nicht über die gesamte Länge des Zeitraumes erhalten werden konnte (42).

Blutglukosekontrolle - Veränderungen der Nüchternserumglukose (FSG: Fasting Serum Glucose) und Veränderungen der SMBG Wert (Self-Monitoring of Blood Glucose)

Ergänzend zu der Darstellung der Veränderungen des HbA_{1c} als längerfristiger Parameter der glykämischen Kontrolle und der assoziierten „Composite“ Endpunkte wurden zusammenfassend auch die Analyse der Nüchternserumglukose, sowohl anhand der absoluten Werte als auch anhand der Änderung bis zum Zeitpunkt Woche 26/52 gegenüber dem Ausgangswert (MMRM-Analysen) beschrieben. Des Weiteren wurde zusammenfassend auf die 8-Punkt SMBG Profile, die die Patienten über einen Zeitraum von 24 Stunden jeweils innerhalb der zwei Wochen vor den Visiten 4, 9, 11 und 13 erstellen sollten, eingegangen.

Die postprandiale Blutglukose gilt als aussagekräftiger Risikofaktor für die Entwicklung von diabetischen Komplikationen. Im Rahmen des Diabetesmanagements haben internationale Fachgesellschaften wie die DDG (Deutsche Diabetes-Gesellschaft), ADA und IDF (*International Diabetes Federation*) den postprandialen Zwei-Stunden-Blutglukosewert in ihre Therapieziele aufgenommen und empfehlen einen Höchstwert von 140 mg/dL bzw. 7,8 mmol/L für die Messung zwei Stunden nach dem Essen.

In aktuellen Studien wurde gezeigt, dass der relative Beitrag der postprandialen Plasmaglukose zum Gesamtglukoseverlauf steigt, wenn der HbA_{1c} -Wert sinkt. Monnier *et al.* zeigten, dass bei Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert $< 7,3\%$ die postprandiale Plasmaglukose ca. 70 % zum HbA_{1c} -Wert beitrug, während dieser Beitrag bei HbA_{1c} -Werten über 9,3 % nur bei ca. 40 % lag (43, 44).

Die Veränderungen der (8-Punkt) Blutglukoseselbstkontrolle wurden daher unterstützend zur Blutglukosekontrolle dargestellt und anhand der absoluten Änderung der SMBG-Werte in mmol/L von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 26/52 (MMRM-Analysen) sowie anhand der Mittelwerte über 24-Stunden und zu verschiedenen Zeitpunkten bewertet.

Gemäß aktueller NVL handelt es sich bei der SMBG um ein diagnostisches Verfahren, welches in definierten klinischen Situationen wie u. a. während der Anfangsphase der Diabetes-einstellung oder einer Umstellung der Therapie und bei Typ 2 Diabetes mit Insulintherapie (Basis-Bolus-Konzept) indiziert ist (3).

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpoints

Der HbA_{1c}-Wert wurde als wichtigster Parameter zur Beschreibung des Krankheitsgeschehens und der glykämischen Kontrolle dargestellt. Laut Empfehlung der NVL repräsentieren Werte im Korridor von 6,5 % bis 7,5 % im Allgemeinen eine angemessene glykämische Kontrolle, und Werte im unteren Bereich des Korridors sollten nur angestrebt werden, wenn sie ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme zu erreichen sind (3). Da unter Dulaglutid aufgrund des Wirkmechanismus nur wenige Hypoglykämien und ein eher gewichtsreduzierender Effekt erwartet werden, wurden als *Composite* Endpunkte die Anteile der Patienten ausgewertet, die unter der Kombination von Dulaglutid mit Insulin lispro einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % erreichten, ohne das Auftreten:

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

sowie mit einer Gewichtsreduktion um 3 %, 5 % und 10 % in Beziehung gesetzt und ausgewertet.

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) innerhalb der NVL (3) weisen darauf hin, dass die Therapieziele auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden sollen und dabei der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko in Betracht gezogen werden müssen (45). Auch die Leitlinie der ADA von 2014 empfiehlt eine Anpassung der Therapieziele, sofern der HbA_{1c}-Wert unter 6,5 % nur unter Inkaufnahme von Hypoglykämien und/oder anderen Nebenwirkungen erreicht werden kann (46). Ebenso fordert NICE eine Lockerung der grundsätzlich wünschenswerten Therapieziele, wenn diese nicht ohne Hypoglykämien erreicht werden können (5). Und auch die IDF räumt ein, dass, obwohl niedrige HbA_{1c}-Werte das Risiko für Komplikationen senken, die Zielwerte modifiziert werden sollten, wenn Begleiterkrankungen vorliegen oder erfahrungsgemäß eine Neigung zu Hypoglykämien besteht (47).

Es ist daher sinnvoll, die antihyperglykämische Wirksamkeit nicht isoliert zu betrachten, sondern im Zusammenhang mit dem Ausbleiben von Hypoglykämien. Die Betrachtung dieser kombinierten Endpunkte hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeit alleine bzw. in Relation zur HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen oben beschriebener Therapiezielbereiche bewertet werden kann.

In der Studie AWARD-4 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht, die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit konventionellen Insulintherapien keine ausreichende Blutglukosekontrolle, definiert als HbA_{1c}-Wert $> 7\%$ bis $\leq 11\%$, erreichen konnten, so dass eine Therapieintensivierung (einerseits mit einer klassischen ICT und andererseits mit einer „Dulaglutid intensivierten Therapie“) nötig war. Der primäre Endpunkt - die Verbesserung der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand der absoluten Veränderung des HbA_{1c} zwischen Ausgangswert und Woche 26 – und die kombinierten sekundären Endpunkte spiegeln die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider.

Die Operationalisierung dieser Endpunkte entspricht der in deutschen Leitlinien dargestellten Praxis und zeigt den Therapieerfolg an. Damit sind die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der HbA_{1c}-Wert ist insbesondere als Ergebnisparameter zur Bewertung von Arzneimitteln von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und auch anderen regulatorischen Behörden wie der FDA (*Food and Drug Administration*) anerkannt (10, 48) 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 (bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (LOCF) imputiert) dargestellt. Darüber hinaus wurden für den Verlauf des Körpergewichtes über den Studienzeitraum auch MMRM-Analysen durchgeführt. Um über die durchschnittliche Gewichtsveränderungen hinaus den Grad der Gewichtsreduktion für die einzelnen Patienten zu veranschaulichen, wurden außerdem die Anteile von Patienten dargestellt, die mindestens 3 %, 5 % oder 10 % Gewicht verloren hatten.

Die Veränderung des BMI wurde anhand der absoluten Änderung in kg/m² von Studienbeginn bis Woche 26/52 (mittels MMRM-Analysen) erfasst.

Die Insulinresistenz ist ein wesentlicher ätiopathogenetischer Faktor beim Typ 2 Diabetes und hat erheblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Die resultierende Hyperinsulinämie treibt die Erschöpfung der Betazellen voran und leistet der Gewichtszunahme, insbesondere der intraabdominellen Fettansammlung, Vorschub. Daher wurde in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsfeld Typ 2 Diabetes eine Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis explizit erfasst (49).

Bereits eine geringe Gewichtsreduktion kann dagegen einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck, die Insulinresistenz und das Lipidprofil haben. Zusammen mit einer Ernährungsumstellung, einem Programm zur Steigerung der körperlichen Aktivität und der Blutglukoseeinstellung gilt die Gewichtsreduktion daher als patientenrelevantes Therapieziel (3, 34). Vor allem vermehrte intraabdominelle Fettansammlungen steigern das Risiko für Makroangiopathien bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen und beeinflussen daher entscheidend die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ 2-Diabetikern.

Die NVL empfiehlt bei einem *Body Mass Index* von 27-35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m² von > 10 % anzustreben (3). Die Bedeutung der Gewichtsreduktion im Zusammenhang mit der Senkung des kardiovaskulären Risikos wird auch im aktuellen Positionspapier von ADA und EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) hervorgehoben (34). 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 (6).

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

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

Die Patienten sollen motiviert werden, ihr Bewegungsverhalten eigenverantwortlich und nachhaltig zu verbessern und regelmäßige körperliche Aktivität in ihren Lebensstil zu integrieren (50). Diese Motivation wird durch eine antidiabetische Medikation mit einem gewichtssteigernden Effekt eher nachteilig beeinflusst und birgt das Risiko einer allgemeinen Frustration des Patienten, die letztendlich zu einer unzureichenden Akzeptanz der gesamten Therapie führen kann.

Eine Beobachtungsstudie mit mehr als 5.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte, dass bereits eine Gewichtsreduktion von 2 bis 5 % nach einem Jahr zu einer günstigen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikoparameter wie Lipidprofil und Blutdruck führt (51). In diesem Zusammenhang sind die in der Studie AWARD-4 berücksichtigten Werte für die Gewichtsreduktion von > 3 %, 5 % und 10 % des Ausgangswerts therapie- und patientenrelevant.

Veränderungen des Körpergewichtes und die Anteile von Patienten, die mindestens 3 %, 5 % oder 10 % ihres Körpergewichtes verloren sowie Änderungen des BMI wurden daher als patientenrelevant eingestuft.

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 (*System Organ Class*) für kardiale Ereignisse) über 52 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, verblinden externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.

Zerebrovaskuläre Morbidität

Die zerebrovaskuläre Morbidität wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse entsprechend der T2DM relevanten MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Terms aus den verschiedenen SOC (*SOC Erkrankungen des Nervensystems*) identifiziert und anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis über den Zeitraum von 26 bzw. 52 Wochen dargestellt. Es wurden die folgenden HLT (*High Level Terms*) und PT (*Preferred Terms*) erfasst:

- *HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS*
 - Kleinhirnfarkt
 - zerebrale Ischämie
 - ischämischer Schlaganfall
 - hämorrhagischer Schlaganfall
- *HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS*
 - Veränderungen der Karotisarterie

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

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

Dabei wurden Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit zerebrovaskulärer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt (adjudiziert).

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Die vaskuläre Morbidität, die nicht kardial oder zerebral bezogen war, wurde anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (*SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere*) über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen dargestellt. Dabei wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* im Kontext der zerebrovaskulären Morbidität basierend auf dem MedDRA Kodierungssystem dargestellt:

- *HLT: Parästhesie und Dysästhesie*
 - Parästhesie
- *HLT: sensorische Abnormalitäten NEC*
 - Hypoästhesie
- *HLT: chronische Polyneuropathien*
 - diabetische Neuropathie
- *HLT: periphere Neuropathien NEC*
 - periphere Neuropathien

- *HLT: Arthropathien NEC*
 - neuropathische Arthropathien
- *HLT: periphere vaskuläre Erkrankungen NEC*
 - periphere vaskuläre Erkrankungen
- *HLT: unspezifische Nekrose und vaskuläre Insuffizienz NEC*
 - Arteriosklerose
 - Ischämie
- *HLT: periphere Vasokonstriktion, Nekrose und vaskuläre Insuffizienz*
 - Claudicatio intermittens (Schaufenster-Krankheit)
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
 - peripheres Kälteempfinden
- *HLT: spezifische vaskuläre Erkrankungen NEC*
 - Hautblässe
- *HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes*
 - diabetischer Fuß
- *HLT: Retinopathien NEC*
 - diabetische Retinopathie
 - arteriosklerotische Retinopathie
 - Retinopathie
- *HLT: Strukturveränderungen der Retina*
 - Ablösung der Retina
 - Makuladegeneration
 - diabetisches retinales Ödem

- *HLT: Choroidea und Glaskörper Hämorrhagien und vaskuläre Erkrankungen*
 - Glaskörper-Hämorrhagien
- *HLT: Blutungen des Auges und vaskuläre Erkrankungen NEC*
 - vaskuläre Erkrankungen des Auges
- *HLT: Veränderungen des Urins*
 - Mikroalbuminurie
 - Proteinurie
- *HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC*
 - diabetische Nephropathie
- *HLT: Versagen und Funktionseinschränkungen der Niere*
 - chronisches Nierenversagen
 - Funktionseinschränkungen der Niere
- *HLT: vaskuläre und ischämische Erkrankungen der Niere*
 - Stenose der Nierenarterie

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

- Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen: *SOC Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes*
- Nichtkardiale und nichtzerebrale **mikrovaskuläre** Morbidität: *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere*
- Nichtkardiale und nichtzerebrale **makrovaskuläre** Morbidität: *SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes*

Laut NVL entwickeln

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

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

„eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte sowie eine Reduktion der KHK-Ereignisse“

zeigen (40, 41).

„Keine signifikanten Unterschiede wurden hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und Apoplex gezeigt. Die Ergebnisse wurden jedoch methodisch kritisiert, da keine Untersuchung der Bias-Risiken der eingeschlossenen Studien vorgenommen wurde und eine ausgeprägte klinische Heterogenität vorlag“ (3, 52).

In der ACCORD-Studie ergab sich dagegen bei nicht signifikanter Senkung der Zahl nicht tödlicher Myokardinfarkte eine signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität (53). Deren Ursachen sind im Einzelnen nicht geklärt, die Deutsche Diabetesgesellschaft stellt in einem Kommentar neben möglichen Interferenzen bei Polypharmakotherapie oder zu schneller Zielwerterreichung auch unerkannte Hypoglykämien und die deutliche Gewichtszunahme in einer erheblichen Subgruppe von Patienten als Ursache der erhöhten Gesamtmortalität zur Diskussion (54, 55). In der ADVANCE-Studie wurde der primäre Endpunkt – Auftreten makro- und mikrovaskulärer Komplikationen – signifikant um 10 % gesenkt, vor allem aufgrund deutlich verminderter Nephropathien. Der Rückgang der Gesamtmortalität um 7 % war dagegen nicht signifikant.

Obwohl die UKPD-Studie darauf ausgerichtet war, den Effekt einer initial konventionellen (Diät und Lebensstil) glykämischen versus einer intensivierten pharmakologischen glykämischen Kontrolle zu untersuchen (25), wurden immer wieder Daten von Teilstudien bzw. der UKPDS-Follow-up-Studie (42) herangezogen, um den Effekt einzelner antihyperglykämischer Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu interpretieren. Diese Teilstudien waren aber ursprünglich weder grundsätzlich noch im Hinblick auf diese Thematik ausgelegt, sodass der Hinweis, Metformin reduziere die Häufigkeit makrovaskulärer Komplikationen und die Mortalität bei übergewichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes, auch vor dem Hintergrund der Limitierungen der Studie interpretiert werden sollte. Einzelstudien für einzelne Wirkstoffe liegen zu dieser Frage allerdings bisher gar nicht vor. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen oder auch Sulfonylharnstoffe allein die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen können (3, 56).

In diesem Zusammenhang hatte der G-BA bei der Forderung nach versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden neben der kardio- und zerebrovaskulären Mortalität auch Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) und Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch) (57) als patientenrelevante Endpunkte benannt. Auch kardiale Ereignisse wie nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz gehören zu den makrovaskulären Folgekomplikationen, die in Studien zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus erfasst und in Metaanalysen als Endpunkte ausgewertet wurden (40, 41).

In der Beratungsanforderung 2013-B-087 (33) wurde des Weiteren explizit die Reduktion kardialer, zerebraler und nichtkardialer und nichtzerebraler gefäßbedingter Morbidität sowie die Reduktion von Folgeschäden der Erkrankung, wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie als patientenrelevante krankheitsspezifische Endpunkte für die Indikation Typ 2 Diabetes mellitus benannt.

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko vaskulärer Folgeerkrankungen verbunden, die im Wesentlichen auf die chronische Hyperglykämie, welche oft schon Jahre vor der eigentlichen Diagnosestellung besteht, zurückzuführen sind. Dabei werden Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der kleinkalibrigen Gefäße in der Retina, der Niere und im peripheren Nervensystem, von Makroangiopathien, einer Schädigung kardialer, zerebraler und peripherer größerer Gefäße, unterschieden (Modul 3). Es ist allgemein anerkannt, dass das Auftreten mikrovaskulärer Schäden in einem engem Zusammenhang mit dem Ausmaß der Hyperglykämie steht und dass neu zugelassene antidiabetische Therapeutika nicht nur die glykämische Kontrolle, gemessen am HbA_{1c}, und damit akute Symptome der Hyperglykämie verbessern sollen, sondern darauf basierend auch längerfristig die mikrovaskulären Komplikationen reduzieren sollten (58).

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 (59). Daraus ließe sich im Umkehrschluss ableiten, dass eine individualisierte, möglichst norm-nahe glykämische Kontrolle mittel- und langfristig auch das Risiko makrovaskulärer Folgeerkrankungen bzw. Komplikation des T2DM reduzieren kann. Wenngleich verfügbare Endpunktstudien signifikante methodische Limitierungen aufweisen, so unterstreichen die Ergebnisse von Follow-up bzw. Metaanalysen diese Assoziation (2, 25, 40, 41, 60, 61).

Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass die Zulassung einer antidiabetischen Substanz darauf ausgerichtet ist, auf der Basis von Patientencharakteristika individualisiert eine verbesserte glykämische Kontrolle zu erzielen, um die Hyperglykämie, ihre direkten klinischen Symptome und längerfristig insbesondere mikrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie möglichst auch makrovaskuläre Risiken zu reduzieren (58).

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

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

In diesem Zusammenhang wurden im Rahmen der Phase-II und -III Studien für Dulaglutid definierte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse von einem unabhängigen, verblindeten externen Gutachter-Gremium mit kardiologischer Expertise evaluiert und fachlich bestätigt. Diese Adjudizierung soll einerseits dazu beitragen, kardiovaskuläre Sicherheitssignale frühzeitig zu erkennen, andererseits soll sie verhindern, dass nicht bestätigte Berichte über solche Ereignisse zur Beschreibung eines artefiziell erhöhten kardiovaskulären Risikos führen (58).

Es wird dabei auch anerkannt, dass Metaanalysen von Sicherheitsdaten aus allen klinischen Studien der Phasen-II und -III, anders als speziell dazu konzipierte Studien mit einer entsprechenden, statistisch gestützten Fallzahl, keine verlässliche Evidenz für die Beantwortung von Fragen zur Mortalität oder zum Outcome bezüglich der Morbidität liefern können. Allerdings geht man davon aus, dass eine solche Metaanalyse begrenzte vorläufige Hinweise auf ein mögliches Risiko während der klinischen Entwicklung geben kann, wenn dabei zuvor definierte obere Grenzwerte für das *Hazard ratio* und das Konfidenzintervall eines integrierten Datensatzes aus mehreren zulassungsrelevanten Studien berücksichtigt werden. Eine solche Metaanalyse kann dann einen ersten Anhaltspunkt für die kardiovaskuläre Sicherheit eines Produktes noch während der klinischen Entwicklung liefern (58). Diese Erkenntnisse können in der Folge durch speziell darauf ausgerichteten Studien zur kardiovaskulären Sicherheit, die in der Regel nach Zulassung zur Verfügung stehen, weiter konsolidiert werden.

In diesem Zusammenhang wurde über die Phase-II und Phase-III Studien für Dulaglutid entsprechend eine Metaanalyse kardiovaskulärer Ereignisse (*Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina*) durchgeführt (62). Darüber hinaus wurde im Sinne dieser Sicherheitsaspekte für Dulaglutid speziell eine „*Cardiovascular Outcome*“ Studie (REWIND) mit der notwendigen statistischen Fallzahl konzipiert und initiiert, deren Ergebnisse soweit derzeit vorhersagbar im Jahre 2019 erwartet werden.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:*EQ-5D*

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde anhand des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens gemessen. Der EQ-5D deckt als generisches Messinstrument relevante Teilbereiche der allgemeinen gesundheitsbezogenen 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, dabei wird evaluiert, ob „*kein Problem*“, „*einige oder moderate Probleme*“, bzw. „*extreme Probleme*“ vorliegen. Die Bewertung dieser Problemkategorien erfolgt mit eins, zwei oder drei. Die Antworten zu den fünf Dimensionen werden gemäß der Methode von Dolan *et al.* 2002 (63) in einen Indexwert (UK/US-Population basierter Index) umgewandelt. Auf der EQ-5D-VAS bewertet der Patient zudem seinen Gesundheitsstatus. Im diesem Teil schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand).

Der EQ-5D-Index wurde bereits in mehreren Studien mit der Indikation Typ 2 Diabetes mellitus angewandt und stellt ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität dar. Die EQ-5D-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (64).

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

APPADL

Der APPADL Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens, die zum Beispiel die körperliche Beweglichkeit (anhand von Tätigkeiten wie Treppensteigen oder Gartenarbeit: Wie schwer ist es für Sie Hausarbeit oder Gartenarbeiten zu machen, bei denen Sie sich beugen oder hocken müssen, wie beispielsweise 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 (65).

IW-SP

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

Der IW-SP Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit Adipositas (66).

LBSS

Der LBSS Fragebogen enthält zwei Kategorien, den *Behavior Section Score* zur Erfassung von Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypoglykämien und den *Worry Section Score* zur Erfassung der Sorge vor Hypoglykämien während der letzten vier Wochen. Die Verhaltensänderungen werden über 15 Fragen und die Sorge vor Hypoglykämien über weitere 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.

Der LBSS Fragebogen ist validiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (67, 68).

Patientenpräferenz

Zusätzlich zu den vorn beschriebenen Instrumenten zur Erfassung der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-4 Studie wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung durchgeführt. Anhand einer indirekten Befragung und der anschließenden Auswertung mittels *Conjoint Analyse* wird dabei der deutsche Versorgungskontext abgebildet.

Die vom IQWiG akzeptierte und in Modul 3 beschriebene Untersuchung korrespondiert mit den PRO Messinstrumenten der AWARD-4 Studie. Die drei relevanten Aspekte, denen unter den Patientenpräferenzen die höchste Bedeutung zugemessen wurde, sind demnach zum einen Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion (33,1 %), der Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl (16,7 %), sowie die Häufigkeit von Unterzuckerungen bzw. im Zusammenhang mit Dulaglutid die Abwesenheit von Hypoglykämien (15,0 %). Als Aspekte der Patientenpräferenz, denen eine mindestens durchschnittliche Relevanz attestiert wurde, können außerdem die flexible Teilhabe am Leben (10,6 %) und das Körpergewicht (10,0 %) ergänzt werden.

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

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei dem Merkmal Abwesenheit von Hypoglykämien, das von den Probanden im Ranking der relativen Wichtigkeiten die dritthöchste Präferenz hat. Die Verteilung zwischen den drei Attributausprägungen zeigt hier, dass eine Therapie, die häufige Unterzuckerungen mit sich bringt, nicht akzeptabel ist. 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 injektiblen Therapie identifiziert werden. Die Präferenzen bestätigen die Ergebnisse der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-4 Studie (69).

Sicherheit/Nebenwirkungen:*Hypoglykämien*

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend definierten Hypoglykämien und durch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr quantifiziert. Diese Daten wurden jeweils über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen erfasst. Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose *cut-off*-Werten klassifiziert, dabei entspricht der höhere *cut-off* mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) den ADA *Guidelines* (9) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (8) 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*) (9). Der niedrigere *cut-off* mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA 'Note for Guidance' (10) 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)) ein. Hypoglykämien wurden dabei wie folgt unterteilt und definiert:

- bestätigte symptomatische Hypoglykämie: Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
- asymptomatische Hypoglykämie: Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 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 aufgrund der Symptomatik wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde.

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

Hypoglykämien sind vor allem für Patienten mit langer Erkrankungsdauer und makrovaskulären Veränderungen ein erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde in den Nutzendossiers nach § 35a SGB V von Sitagliptin und Saxagliptin (70, 71) bereits festgestellt.

Hypoglykämien können zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden, die letztlich auch tödlich enden können (72) (Modul 3).

Bestimmte Personengruppen sind nicht nur selbst besonders gefährdet, wenn sie eine Hypoglykämie erleiden (wie z. B. LKW-Fahrer und Personen, die Maschinen führen oder in physisch exponierten Positionen arbeiten, sowie Senioren), sondern können auch eine Gefahr für andere darstellen. Allein die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit, kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen und bedingt für den Patienten einen erheblichen Verlust der Mobilität, erhebliche Einschränkungen der Berufsfähigkeit (73) und Einbußen in der Lebensqualität, die unter Umständen mit erheblichen Einschränkungen sozialer Kontaktmöglichkeiten verbunden sein können. Bei der Bewertung der Daten zu Hypoglykämien ist davon auszugehen, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl unterschätzt wird (34) (Modul 3).

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ 2-Diabetikern ist nachgewiesen (28, 74-76). Bei der Minderung der Lebensqualität spielen Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien eine Rolle (28, 75-77). Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben (77).

Das Risiko für Hypoglykämien benennt die aktuelle NVL daher als eine wesentliche Determinante für die Wahl der antihyperglykämischen Medikation. Nicht zuletzt bedürfen Hypoglykämien häufig stationärer Behandlung, die mit einem zusätzlichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem einhergehen (78, 79).

Als zusätzliche patientenrelevante Endpunkte wurden daher eine Reihe zusammengesetzter Endpunkte ermittelt:

- Der prozentuale Anteil von Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb eines definierten HbA_{1c}-Wertes erreichten, ohne dass Hypoglykämien (verschiedener Definitionen) auftraten
- Der prozentuale Anteil von Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb eines definierten HbA_{1c}-Wertes erreichten, ohne dass Hypoglykämien (verschiedene Definitionen) auftraten und ohne dass eine Gewichtszunahme auftrat
- Der prozentuale Anteil von Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb eines definierten HbA_{1c}-Wertes erreichten, ohne dass Hypoglykämien (verschiedene Definitionen) auftraten, und die gleichzeitig mehr als einen definierten Prozentsatz ($\geq 3/5/10\%$) ihres anfänglichen Körpergewichts verloren

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

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

- Anzahl Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit mindestens 1 SUE
- SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit mindestens 1 UE
- UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod

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

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

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

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

Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Rahmen der UE-Erfassung dokumentiert.

Pankreas betreffende Ereignisse

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

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

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

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

- abdominelle Schmerzen charakteristisch für eine akute Pankreatitis (meist im Epigastrium lokalisiert und in den Rücken ausstrahlend in etwa der Hälfte der Fälle (80, 81). Dieser Schmerz ist oft mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert
- Serum Amylase und/oder Lipase ≥ 3 -Faches der ULN (*Upper Limit of Normal*) oder
- charakteristische Veränderungen einer akuten Pankreatitis im Computer Tomogramm (CT) oder in der Magnetresonanz Darstellung (MRI)

Der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (82, 83) erfasst.

Schilddrüse betreffende Ereignisse

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

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 (3). 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 (35).

Alle bei der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft hat (49). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ 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 verwendet⁷ 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 Heterogenität⁸ 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.

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ 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.

⁸ 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, untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik wurde bei stetigen 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 die Studie AWARD-4 wurden gem. Einschlusskriterien Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ eingeschlossen. Ein HbA_{1c}-Wert von $7,0\%$ liegt bereits im von der NVL empfohlenen Zielkorridor (3). Daher wurden zusätzlich zu den Analysen der ITT-Population Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Blutglukosekontrolle (HbA_{1c}, Veränderungen des Körpergewichtes und Hypoglykämien), auf die sich die Beantragung des medizinischen Zusatznutzens bezieht, für die Subpopulation von Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

„... im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind...“ (35).

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine einzelne Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann. Nach den Anforderungen der VerfO für die Metaanalyse wurden dennoch Subgruppenanalysen für diese einzelne Studie durchgeführt. Die überwiegende Mehrzahl dieser Subgruppenanalysen war somit nicht *a priori* geplant, sondern wurde als *post-hoc* Analyse durchgeführt. In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene dieser einzelnen Studie.

Nach den Anforderungen der VerfO wurden dennoch Subgruppenanalysen für

- Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Erkrankungsdauer ($< \text{mediane Dauer}$, $\geq \text{mediane Dauer}$)

dargestellt. Die Erkrankungsdauer wurde als Annäherung an die Krankheitsschwere verwendet.

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

- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)
- Ländereffekte (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)
- BMI (< medianer BMI, ≥ medianer BMI)
- Metformin-Behandlung (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Insulin (basal, basal und prandial)

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

Subgruppenanalysen zu weiteren Endpunkten sind unter Modul 5 (*Dateien_Modul4\AWG_D\Volltexte*) (7) abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. 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“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², 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 ist¹³.

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.⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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.

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ 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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	<u>Behandlung 1</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang) <u>Behandlung 2</u> Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s. c.)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	nein	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)
* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden. ED: Einzeldosis; q. d.: <i>quaque die</i> (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); tgl.: täglich Quelle: (88)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-21 wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-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. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDT	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDW	Intervention (Dulaglutid + Sitagliptin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregisteruche gefunden. A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2 Quelle: (88)	

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.

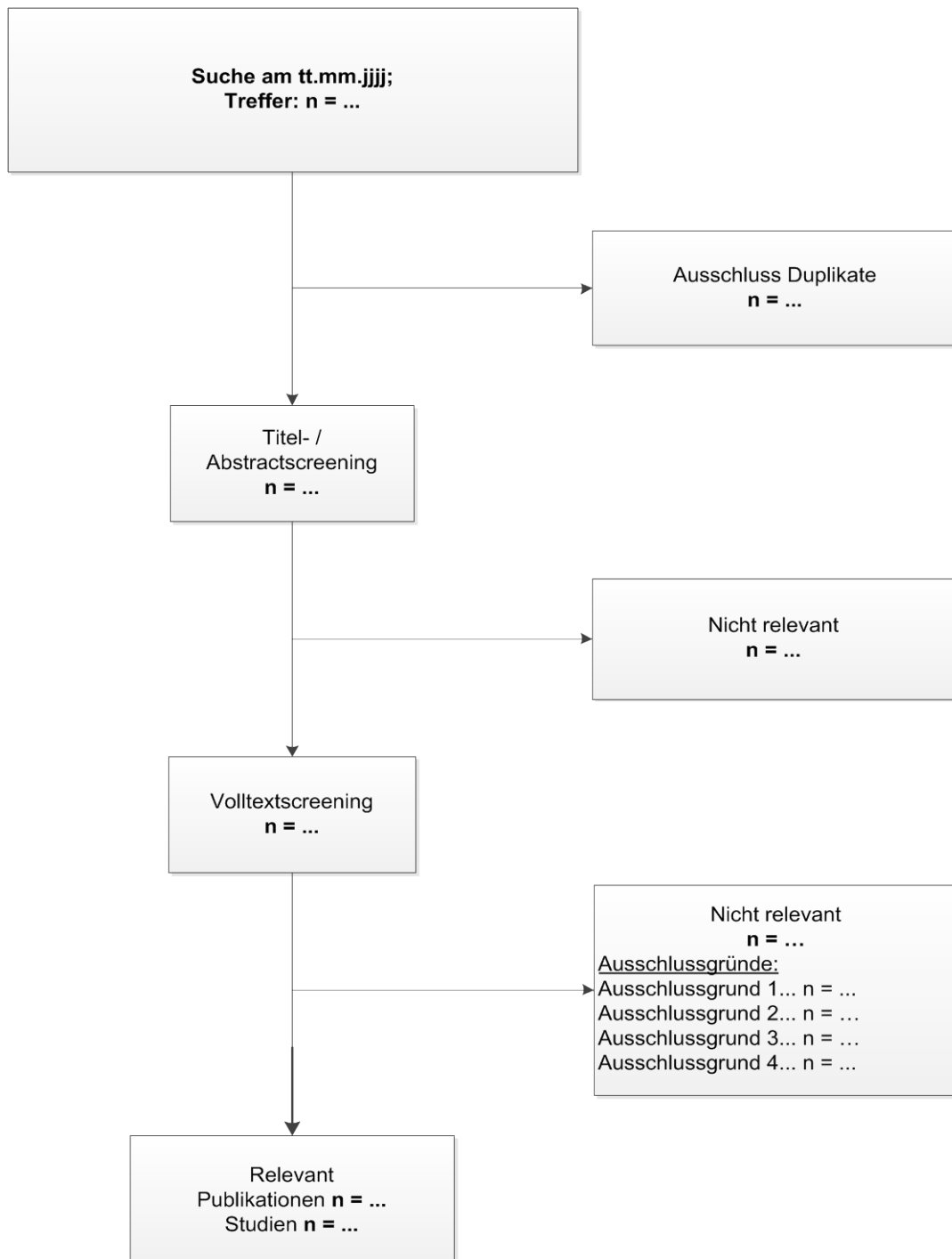


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

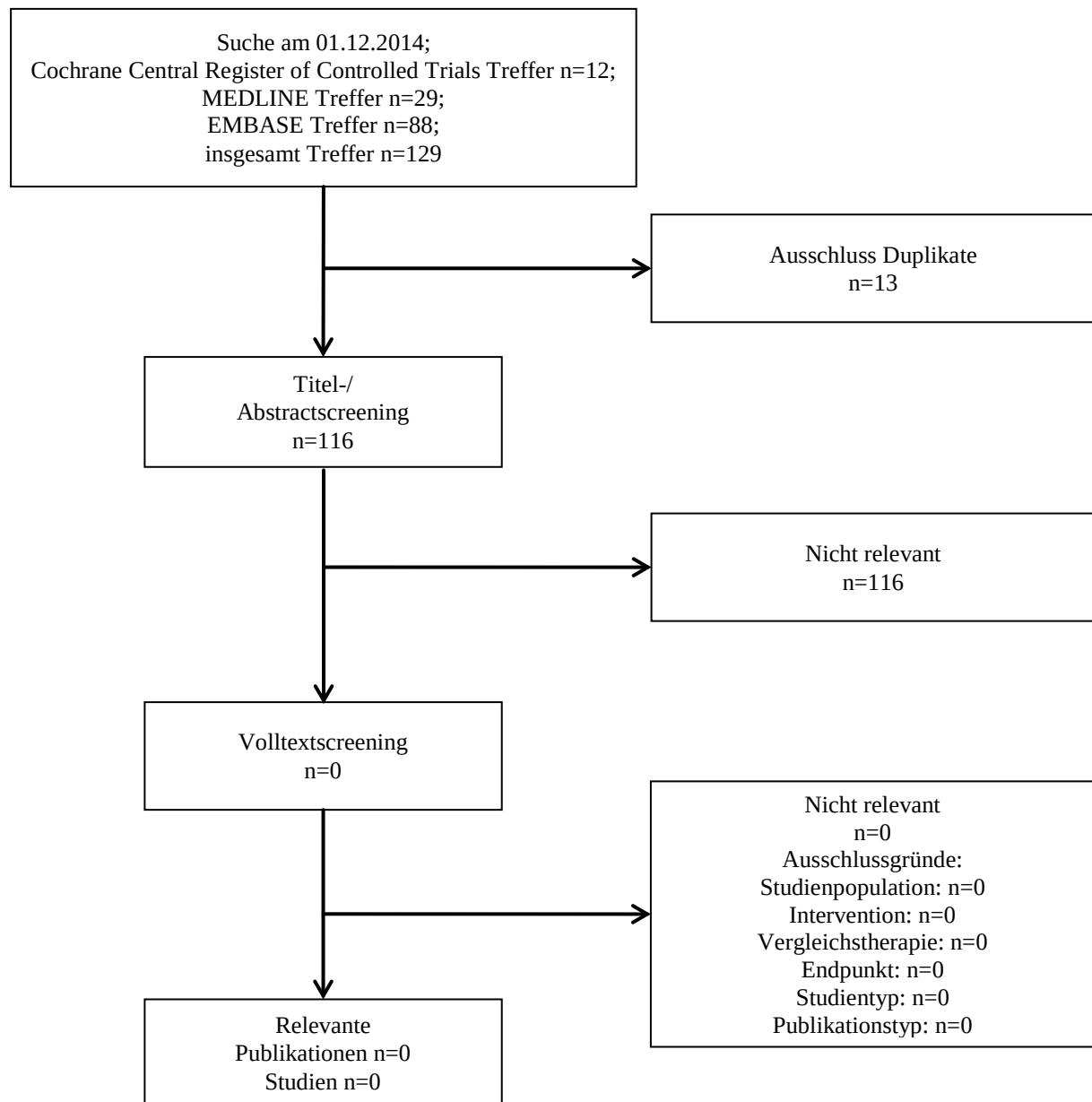


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter 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 (hier Kombination aus dem langwirksamen Insulin glargin und dem kurzwirksamen Insulin lispro mit oder ohne Metformin) liegt eine direkt vergleichende Studie vor. Ein indirekter Vergleich ist daher nicht notwendig. Die Suche wurde für den Suchbegriffe „Dulaglutid“, „LY2189265“ und „Trulicity“ durchgeführt. Bei dem Auswahlfeld „Indikation“ wurde auf Typ 2 Diabetes mellitus eingeschränkt. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur und auf randomisierte, kontrollierte Studien beschränkt. Das vollständige Suchprofil befindet sich im Anhang 4-A. Die Selektion gemäß den Einschlusskriterien erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer.

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

Es wurden alle identifizierten Studien als nicht relevant eingestuft und nicht in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-21) 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 4-23: 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 biblio- grafische Literatur- recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
H9X-MC-GB DD AWARD-4	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01191268 (89) <u>ICTRP</u> EUCTR2010-019223-55 (90) <u>EU-CTR</u> 2010-019223-55 (91)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 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 4-23 wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-24: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
H9X-MC-GB DD AWARD-4, NCT0119126 8, 11376, 2010-019223- 55	ja	ja	nein	ja (1)	ja clinicaltrials.gov NCT01191268 (89) ICTRP EUCTR2010-019 223-55 (90) EU-CTR 2010-019223-55 (91)	nein
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. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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-GBDD (AWARD-4)	RCT, Phase-III, doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüflintervention, parallel, aktiv kontrolliert open label für Vergleichsintervention, multizentrisch (in 101 Studienzentren in 16 Ländern)	Erwachsene Patienten mit T2DM (≥ 18 Jahre), die trotz einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie (≤ 2 Insulininjektionen, basal, basal und prandial oder <i>premixed</i> Insulinen gestattet) oder in Kombination mit einer O-AM-Therapie für mindestens 3 Monate vor V1 einen HbA _{1c} -Wert $\geq 7\%$ und $\leq 11\%$ haben.	<u>Randomisiert:</u> Gesamt: (n = 884) Dula 0,75 mg: (n = 293) Dula 1,5 mg: (n = 295) Insulin Glar: (n = 296) <u>Beendet (Woche 26):</u> Gesamt: (n = 759) Dula 0,75 mg: (n = 255) Dula 1,5 mg: (n = 248) Insulin Glar: (n = 256) <u>Beendet (Woche 52):</u> Gesamt: (n = 719) Dula 0,75 mg: (n = 238) Dula 1,5 mg: (n = 237) Insulin Glar: (n = 244) <u>Genaue Intervention:</u> <u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5/0,75 mg, q. wk.,	<u>Phase 1:</u> <i>Lead-in-Phase</i> , 9 Wochen <u>Phase 2:</u> Behandlungsphase, 52 Wochen <u>Phase 3:</u> <i>Follow-up-Phase</i> , 4 Wochen	International (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika) 10/2010 – 09/2012	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} Änderung zum Zeitpunkt Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: HbA _{1c} -Änderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert 8-Point SMBG zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert FSG zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 Anteil Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 ein Ziel HbA _{1c} -Wert $< 7\%$ oder $\leq 6,5\%$ erreichen tgl. Glar-Dosis und tgl. Lasp-Dosis zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 Anteil Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 ein Ziel HbA _{1c} -Wert $< 7\%$ erreichen, ohne eine einzige nächtliche symptomatische Hypoglykämie und ohne die Kriterien für schwere Hypoglykämien zu erfüllen (bestimmt durch Plasmaglukosewerte ≤ 70 mg/dL bzw. 3,9 mmol/L; Plasmaglukosewerte < 54 mg/dL bzw. 3,0 mmol/L) Lebensqualität zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 (EQ-5D, APPADL, IW-SP, LBBS) Veränderung des Körpergewichtes zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase im Vergleich zum

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
			s. c.) + Insulin lispro (ziel- titriert, q. d., s. c.) ± Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) <u>Glar:</u> Insulin glargin (ziel- titriert, q. d., s. c.) + Insulin lispro (ziel- titriert, q. d., s. c.) ± Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)			Ausgangswert Anteil Patienten, deren Gewichtsabnahme mindestens 3/5/10 % zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase im Vergleich zum Ausgangswert betrug Veränderung des BMI zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der unerwünschten Ereignisse bis zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase Anzahl der Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis* bis zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase (dokumentierte und anerkannte kardiovaskuläre Ereignisse, EKG-Parameter, Pulsrate und Blutdruck) Anzahl der Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis* bis zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie bis zum Zeitpunkt Woche 26, 52 und am Ende der <i>Follow up</i> -Phase (selbstdokumentierte, symptomatische, asymptomatische, schwere, nächtliche oder wahrscheinlich symptomatische Hypoglykämien)
*im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale respektive zerebrale Ereignisse APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i> ; BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 Dimensions</i> ; FSG: <i>Fasting Serum Glucose</i> (Nüchternserumglukose); HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i> ; OAM: orale antihyperglykämische Medikamente; q. d.: <i>quaque die</i> (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); (8-point) SMBG: <i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i> ((8-Punkt) Blutglukoseselbstkontrolle); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; tgl.: täglich						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Quelle: Studienbericht (1)						

Tabelle 4-26: 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-GBDD (AWARD-4)	1,5/Dulaglutid 0,75 mg, q. wk., s. c. + Zieltitriert, Insulin lispro, q. d., s. c. ± ≥ 1.500 mg, Metformin, q. d., oral	Zieltitriert, Insulin glargin, q. d., s. c. + Zieltitriert, Insulin lispro, q. d., s. c. ± ≥ 1.500 mg, Metformin, q. d., oral	<u>Screening: V 1</u> Patienten wurden angewiesen, ihre gewohnte Therapie beizubehalten, die Insulindosis* optimal einzustellen und ihre OAM-Behandlung nicht zu verändern. <u>Lead-in-Phase, 9 Wochen, von V 1 – 4:</u> Die Patienten wurden angewiesen, alle OAM außer Metformin abzusetzen. Metformin (> 1.500 mg q. d.) musste ab spätestens V3 eingenommen werden. Alle Patienten wurden auf die minimal benötigte Met-Dosierung (≥ 1.500 mg) eingestellt und es erfolgten Dosisanpassungen bei Insulin* <u>Phase 2: Behandlungsphase, 52 Wochen, von V 4 – 13:</u> Dosisanpassungen bei Insulin* <u>*Insulinbehandlungsschemata:</u> <u>Mittlerer Blutglukosewert (Median) aus 3 Messungen zur Anpassung von Insulin lispro:</u> Bei einem Blutglukosewert vor dem Mittagessen, der vom Zielbereich (71 - 100 mg/dL (3,9 - 5,5 mmol/L)) abweicht, folgt eine Anpassung der Insulin lispro-Dosis vor dem Frühstück Bei einem Blutglukosewert vor dem Abendessen, der vom Zielwert (71 - 100 mg/dL (3,9 - 5,5 mmol/L)) abweicht, folgt eine Anpassung der Insulin lispro-Dosis vor dem Mittagessen Bei einem Blutglukosewert vor dem Zubettgehen, der vom Zielwert (71 - 130 mg/dL (3,9- 7,2 mmol/L)) abweicht, folgt eine Anpassung der Insulin lispro-Dosis vor dem Abendessen <u>Insulin lispro Behandlungsalgorithmus:</u> Bei einer Dosierung von ≤ 10 Einheiten soll die Insulin lispro-Dosis bei einem Abweichen des Blutglukosewertes von den Zielwerten um 1 Einheit geändert werden Bei einer Dosierung von 11-19 Einheiten soll die Insulin lispro-Dosis bei einem Abweichen des Blutglukosewertes von den Zielwerten um 2 Einheiten geändert werden Bei einer Dosierung von ≤ 20 Einheiten soll die Insulin lispro-Dosis bei einem Abweichen des Blutglukosewertes von den Zielwerten um 3 Einheiten geändert werden <u>Insulin glargin Behandlungsalgorithmus:</u> Bei einem mittleren Nüchternblutglukosewert ≤ 70 mg/dL (≤ 3,9 mmol/L) soll die Insulin glargin-Dosis um 2 Einheiten gesenkt werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukosewert von 71-99 mg/dL (4,0 – 5,5 mmol/L) soll die Insulin glargin-Dosis beibehalten werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukosewert von 100-119 mg/dL (5,6 – 6,6 mmol/L) soll die

Studie	Dulaglutid	Insulin glargin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Insulin glargin-Dosis um 2 Einheiten gehoben werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukosewert von 120-139 mg/dL (6,7 - 7,7 mmol/L) soll die Insulin glargin Dosis um 4 Einheiten erhöht werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukosewert von 140-179 mg/dL (7,8 - 9,9 mmol/L) soll die Insulin glargin-Dosis um 6 Einheiten erhöht werden Bei einem mittleren Nüchternblutglukosewert ≥ 180 mg/dL (≥ 10 mmol/L) soll die Insulin glargin-Dosis um 8 Einheiten erhöht werden
OAM: orale antihyperglykämische Medikamente; q. d.: <i>quaque die</i> (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: <i>subcutaneous</i> (subkutan); tgl.: täglich; V: Visite Quelle: Studienbericht (1)			

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m, n (%)	Ethnizität lateinamerikanisch/nicht-lateinamerikanisch, n (%)	Länder , n (%)				
					Argentinien	Australien	Belgien	Brasilien	Dänemark
H9X-MC-GBDD, AWARD-4									
Dulaglutid° (0,75 mg)	293	59,31 (8,98)	145 (49,5)/148 (50,5)	101 (34,5)/192 (65,5)	27 (9,2)	8 (2,7)	5 (1,7)	30 (10,2)	4 (1,4)
Dulaglutid° (1,5 mg)	295	58,88 (9,55)	135 (45,8)/160 (54,2)	102 (34,6)/193 (65,4)	26 (8,8)	10 (3,4)	5 (1,7)	33 (11,2)	4 (1,4)
Insulin glargin°	296	59,90 (9,08)	131 (44,3)/165 (55,7)	100 (33,8)/196 (66,2)	28 (9,5)	8 (2,7)	4 (1,4)	32 (10,8)	4 (1,4)
H9X-MC-GBDD, AWARD-4 (Sensitivitätsanalyse)*									
Dulaglutid° (0,75 mg)	234	59,38 (9,11)	117 (50,0)/117 (50,0)	81 (34,6)/153 (65,4)	20 (8,5)	6 (2,6)	5 (2,1)	24 (10,3)	2 (0,9)
Dulaglutid° (1,5 mg)	228	59,09 (9,58)	105 (46,1)/123 (53,9)	77 (33,8)/151 (66,2)	21 (9,2)	10 (4,4)	4 (1,8)	27 (11,8)	2 (0,9)
Insulin glargin°	239	59,72 (9,16)	105 (43,9)/134 (56,1)	80 (33,5)/159 (66,5)	24 (10,0)	8 (3,3)	2 (0,8)	25 (10,5)	4 (1,7)
° + Insulin lispro (± Metformin)									
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %									
SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert									
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.2., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.1.									

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie Gruppe	Länder , n (%)											
	N	Kanada	Griechenland	Mexiko	Polen	Puerto Rico	Russland	Schweden	Spanien	Taiwan	Ungarn	Vereinigte Staaten von Amerika
H9X-MC-GBDD, AWARD-4												
Dulaglutid [°] (0,75 mg)	293	8 (2,7)	7 (2,4)	19 (6,5)	13 (4,4)	20 (6,8)	8 (2,7)	11 (3,8)	10 (3,4)	9 (3,1)	19 (6,5)	95 (32,4)
Dulaglutid [°] (1,5 mg)	295	9 (3,1)	8 (2,7)	19 (6,4)	13 (4,4)	13 (4,4)	6 (2,0)	11 (3,7)	8 (2,7)	8 (2,7)	19 (6,4)	103 (34,9)
Insulin glargin [°]	296	9 (3,0)	8 (2,7)	17 (5,7)	14 (4,7)	18 (6,1)	9 (3,0)	12 (4,1)	9 (3,0)	9 (3,0)	19 (6,4)	96 (32,4)
H9X-MC-GBDD, AWARD-4 (Sensitivitätsanalyse)*												
Dulaglutid [°] (0,75 mg)	234	7 (3,0)	6 (2,6)	15 (6,4)	11 (4,7)	17 (7,3)	5 (2,1)	8 (3,4)	9 (3,8)	9 (3,8)	14 (6,0)	76 (32,5)
Dulaglutid [°] (1,5 mg)	228	8 (3,5)	8 (3,5)	12 (5,3)	10 (4,4)	11 (4,8)	6 (2,6)	9 (3,9)	8 (3,5)	8 (3,5)	15 (6,6)	69 (30,3)
Insulin glargin [°]	239	6 (2,5)	6 (2,5)	11 (4,6)	12 (5,0)	16 (6,7)	6 (2,5)	10 (4,2)	8 (3,3)	8 (3,3)	18 (7,5)	75 (31,4)
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.2., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.1.												

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie Gruppe	Abstammung, n (%)						Erkrankungsdauer (Jahre), MW (SD)	
	N	indianische Ureinwohner Amerikas/ Ureinwohner Alaskas	asiatisch	afroamerikanisch	Mehrfach Angabe	Ureinwohner Hawaiis/ Pazifik		kaukasisch
H9X-MC-GBDD, AWARD-4								
Dulaglutid° (0,75 mg)	293	13 (4,4)	12 (4,1)	27 (9,2)	6 (2,0)	0 (0,0)	235 (80,2)	12,43 (6,92)
Dulaglutid° (1,5 mg)	295	16 (5,4)	9 (3,1)	32 (10,8)	7 (2,4)	0 (0,0)	231 (78,3)	12,80 (7,19)
Insulin glargin°	296	17 (5,7)	14 (4,7)	26 (8,8)	7 (2,4)	1 (0,3)	231 (78,0)	12,96 (6,80)
H9X-MC-GBDD, AWARD-4 (Sensitivitätsanalyse)*								
Dulaglutid° (0,75 mg)	234	9 (3,8)	11 (4,7)	23 (9,8)	5 (2,1)	0 (0,0)	186 (79,5)	12,20 (6,48)
Dulaglutid° (1,5 mg)	228	10 (4,4)	9 (3,9)	21 (9,2)	7 (3,1)	0 (0,0)	181 (79,4)	12,91 (7,27)
Insulin glargin°	239	13 (5,4)	12 (5,0)	20 (8,4)	6 (2,5)	1 (0,4)	187 (78,2)	12,80 (6,85)
° + Insulin lispro (± Metformin)								
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %								
SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert								
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.2., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.1.								

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV)

Studie Gruppe	kardiovaskuläres Risiko**				HbA _{1c} (%) MW (SD)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)
	N	Hypertension nein/ja, n (%)	Dyslipidämie nein/ja, n (%)	kardiovaskuläre Erkrankungen nein/ja, n (%)			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4							
Dulaglutid° (0,75 mg)	293	81 (27,6)/212 (72,4)	93 (31,7)/200 (68,3)	44 (15,0)/249 (85,0)	N=291, 8,40 (1,03)*	91,69 (18,03)	33,08 (5,15)
Dulaglutid° (1,5 mg)	295	82 (27,8)/213 (72,2)	119 (40,3)/176 (59,7)	41 (13,9)/254 (86,1)	N=293, 8,46 (1,08)*	91,00 (18,24)	31,99 (5,11)
Insulin glargin°	296	82 (27,7)/214 (72,3)	96 (32,4)/200 (67,6)	42 (14,2)/254 (85,8)	N=291, 8,53 (1,03)*	90,75 (18,87)	32,41(5,33)
H9X-MC-GBDD, AWARD-4 (Sensitivitätsanalyse)*							
Dulaglutid° (0,75 mg)	234	k. A.	k. A.	k. A.	8,67 (0,84)	91,39 (18,17)	33,11 (5,34)
Dulaglutid° (1,5 mg)	228	k. A.	k. A.	k. A.	8,73 (0,79)	90,14 (18,36)	31,73 (5,05)
Insulin glargin°	239	k. A.	k. A.	k. A.	8,73 (0,80)	90,94 (19,19)	32,40 (5,23)
° + Insulin lispro (± Metformin)							
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %							
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							
** Zusätzlich zur Aufnahme des Blutdruckes, Herzfrequenz, EKG wurde das kardiovaskuläre Risiko unter Anderem anhand von Hypertension, Dyslipidämie und kardiovaskulärer Erkrankungsgeschichte (definiert als mindestens eine der folgenden Erkrankungen: Myokardinfarkt, , Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit, Revaskularisierung der Koronarien, der unteren Extremität oder der Carotisarterie oder dokumentierte koronare Herzkrankheit) bestimmt.							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.3., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.1.							

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (V)

Studie Gruppe	N	HbA _{1c} (%) n (%)				BMI (kg/m ²) n (%)			
		> 11,0	≥ 7,5 ≤ 11,0	≥ 7,0 < 7,5	< 7,0	fehlend	≥ 35	≥ 27 < 35	< 27
H9X-MC-GBDD, AWARD-4									
Dulaglutid° (0,75 mg)	293	2 (0,7)	234 (79,9)	39 (13,3)	16 (5,5)	2 (0,7)	103 (29,7)	158 (53,9)	32 (10,9)
Dulaglutid° (1,5 mg)	295	6 (2,0)	228 (77,3)	46 (15,6)	13 (4,4)	2 (0,7)	72 (24,4)	172 (58,3)	51 (17,3)
Insulin glargin°	296	6 (2,0)	239 (80,7)	34 (11,5)	12 (4,1)	5 (1,7)	88 (29,7)	161 (54,4)	47 (15,9)
° + Insulin lispro (± Metformin)									
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin									
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.2.2.; 2.6.6.									

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VI)

Studie Gruppe	Begleitmedikation				
	N	TDI, (U) MW (SD)	Insulin basal/basal und prandial, n (%)	antihyperglykämische Medikation, nein/ja, n (%)	Metformin, n (%)
H9X-MC-GBDD, AWARD-4					
Dulaglutid [°] (0,75 mg)	293	59,11 (38,12)	181 (61,8)/112 (38,2)	56 (19,1)/237 (80,9)	212 (72,4)
Dulaglutid [°] (1,5 mg)	295	55,20 (32,17)	182 (61,7)/113 (38,3)	59 (20,0)/236 (80,0)	216 (73,2)
Insulin glargin [°]	296	53,93 (30,67)	181 (61,1)/115 (38,9)	62 (20,9)/234 (79,1)	214 (72,3)
H9X-MC-GBDD, AWARD-4 (Sensitivitätsanalyse)*					
Dulaglutid [°] (0,75 mg)	234	k. A.	144 (61,5)/90 (38,5)	47 (20,1)/187 (79,9)	167 (71,4)
Dulaglutid [°] (1,5 mg)	228	k. A.	136 (59,6)/92 (40,4)	49 (21,5)/179 (78,5)	163 (71,5)
Insulin glargin [°]	239	k. A.	143 (59,8)/96 (40,2)	50 (20,9)/189 (79,1)	172 (72,0)
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % k. A.: keine Angaben; SD: Standardabweichung, TDI: <i>Total Daily Insulin</i> ; MW: Mittelwert, U: <i>Units</i> (Einheiten) Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.4., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.2.					

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 im Anwendungsgebiet im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die direkte Vergleichsstudie „*The Impact of LY2189265 versus Insulin glargine Both in Combination with Insulin lispro for the Treatment to Target of Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4, H9X-MC-GBDD)*“ herangezogen. AWARD-4 ist eine multizentrische, (1:1:1)-randomisierte, offene (gegenüber der Vergleichsintervention), parallele, aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 52-wöchige Phase-III-Studie. Patienten und Endpunkterheber waren bezüglich der unterschiedlichen Dulaglutid-Dosierungen (0,75/1,5 mg) doppelt verblindet. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, mit oder ohne Metformin in beiden Armen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie (≤ 2 Insulininjektionen, basal, basal und prandial oder *premixed* Insuline gestattet) oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*, Visite 1) aus drei Studienphasen, einer neunwöchigen *Lead-in*-Phase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachverfolgungsphase (*Follow-up*-Phase). Beim *Screening* wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert. Zwischen dem *Screening* und der *Lead-in*-Phase wurden die Patienten angewiesen, die vor Studieneinschluss eingesetzte antidiabetische Therapie beizubehalten und die Insulindosis entsprechend dem Behandlungsalgorithmus zu optimieren.

In der *Lead-in*-Phase wurden die Patienten angewiesen, alle oralen antidiabetischen Medikamente außer Metformin abzusetzen. Vor der Randomisierung der Patienten (Visit 4) und dem Beginn der Behandlungsphase (Visit 4 – Visit 13) mussten sowohl die Dosis von Metformin als auch die des bisherigen Insulins stabil sein. Eine Metformin-Behandlung war während der Behandlungsphase gestattet, sofern mindestens 1.500 mg täglich und nicht mehr als die jeweils maximal zugelassene Dosis eingenommen und getragen wurden. Die Entscheidung, ob Metformin einzunehmen ist, musste für alle Patienten in der *Lead-in*-Phase spätestens zur Visite 3 getroffen sein und eine stabile Dosis beibehalten werden. Auch die bisherige Insulindosierung wurde in dieser Phase nach klinischem Bedarf eingestellt.

In der Behandlungsphase nach Randomisierung wurde die Metformin-Therapie fortgesetzt, es sei denn dass entsprechende Protokollvorgaben eine Dosisreduktion bzw. Therapiebeendigung erforderlich machten. Die Insulindosierung wurde nach Protokollvorgaben entsprechend den Behandlungsgruppen optimiert (nach Behandlungsalgorithmus zieltitriert). Die *Follow-up*-Phase diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 884 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zu den drei Behandlungsarmen randomisiert (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: 293/295, Insulin glargin: 296 Patienten). Die Patienten der Dulaglutid-Behandlungsarme erhielten einmal wöchentlich 0,75 mg oder 1,5 mg Dulaglutid (s. c.). Die Patienten des Vergleichsarms erhielten Insulin glargin (q. d., s. c., zieltitriert). Alle Patienten erhielten begleitend Insulin lispro (zu den Mahlzeiten s. c., zieltitriert) und, falls begleitend mit Metformin behandelt wurde, mindestens 1.500 mg Metformin täglich (oral).

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

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

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 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 (Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie/Hypoglykämierate als Ereignis/Patient/Jahr)
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE
- SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE
- UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod
- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schilddrüse/Pankreas/Gastrointestinaltrakt)

Da in der NVL HbA_{1c}-Werte bis 7,5 % als zielkonform betrachtet werden, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die lediglich Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte. Diese Analyse erfolgte für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Morbidität

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

Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode oder als Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr)
- 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

Die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-27 bis Tabelle 4-32). Das durchschnittliche Alter (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) lag bei 59,3/58,9/59,9 Jahren, der Frauenanteil betrug 49,5/45,8/44,3 %. Ca. ein Drittel der Patienten (34,5/34,6/33,8) war lateinamerikanischer Herkunft. Auch die Abstammung der Studienteilnehmer war unter den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten Patienten wurden in den Vereinigten Staaten von Amerika (32,4/34,9/32,4 %), in Argentinien (9,2/8,8/9,5 %) und Brasilien (10,2/11,2/10,8 %) behandelt. Patienten aller Behandlungsgruppen wiesen eine vergleichbar lange Erkrankungsdauer auf (12,43/12,80/12,96 Jahre). Die Behandlungsgruppen waren auch in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko, bewertet anhand von Befunden zu Blutdruck und Lipidprofil sowie von bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen, vergleichbar. Bei einem Großteil der Patienten lag ein Hypertonus (72,4/72,2/72,3 %) und/oder eine Dyslipidämie (68,3/59,7/67,6 %) vor; 85,0/86,1/85,8 % der Patienten hatten kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,4/8,5/8,5 %. Die meisten der Patienten aller drei Behandlungsgruppen hatten einen *Baseline*-HbA_{1c} $\geq 7,5$ und $\leq 11,0$ %, in den Dulaglutidgruppen (0,75/1,5 mg) waren es 79,9/77,3 % und in der Insulin glargin Gruppe 80,7 % der Patienten. Das mittlere Gewicht betrug 91,7/91,0/90,8 kg, die Begleitmedikation und die durchschnittliche tägliche Insulindosis sowie die Anzahl der Studienabbrecher waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der mittlere BMI unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen 33,08/31,99/32,41 kg/m², ($p = 0,013$). Die meisten der Patienten hatten einen *Baseline*-BMI ≥ 27 und < 35 kg/m², in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) waren es 53,9/58,3 % und in der Insulin glargin Gruppe 54,4 % der Patienten. In der Dulaglutid-Behandlungsgruppe hatten 29,7/24,4 % der Patienten (0,75/1,5 mg) einen BMI zu Behandlungsbeginn von ≥ 35 kg/m² und in der Insulin glargin Behandlungsgruppe 29,7 % der Patienten. Einen *Baseline*-BMI < 27 kg/m² wiesen 10,9/17,3/15,9 % der Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) auf.

Aufgrund des internationalen, multizentrischen Studiendesigns entspricht die Studienpopulation nach Herkunftsländern und Ethnizität nicht der Zielpopulation.

Die Studienpopulation der Studie AWARD-4 entspricht jedoch in den anderen demografischen *Baseline*-Charakteristika (Alter, Geschlecht) sowie den krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika der Zielpopulation - Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland.

Die aktuelle DEGS1-Studie des Robert Koch-Instituts, die die Diabetesprävalenz repräsentativ für Deutschland von Personen zwischen 18 und 79 Jahren erhoben hat, zeigt eine Prävalenz von 7,2 % in der Bevölkerung (7,0 % bei Männern, 7,4 % bei Frauen), dies entspricht in etwa 4,6 Millionen Einwohnern (92). Der KORA-Survey 2000 mit Beschränkung auf ein Alterskollektiv von 55 bis 74 Jahre beschreibt eine Prävalenz von 9 % bei Männern und 7,9 % bei Frauen und postuliert eine etwa gleiche Größenordnung für unerkannten Diabetes (93). Der Anteil der männlichen und weiblichen Diabetespatienten ist damit ungefähr gleich.

Gemäß NVL (3) durchläuft der Typ 2 Diabetes mellitus vor seiner Manifestation eine häufig lange Phase der gestörten Glukosetoleranz, die klinisch inapparent ist, und kann auch bei Vorliegen eines pathologischen Blutglukoseprofils weitgehend symptomfrei bleiben. Die Krankheit bleibt daher oft über lange Zeit unerkannt. Der Manifestationsgipfel liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren. Die Manifestation des Diabetes geht in vielen Fällen einher mit zunehmendem Alter, einer Zunahme viszeralen Fettgewebes/abdomineller Adipositas und einer Abnahme der körperlichen Aktivität. Damit entsprechen auch das Alter der Studienpopulation, das erhöhte Gewicht und der durchschnittliche BMI der Zielpopulation.

Bei 487.663 Patienten mit Typ 2 Diabetes im DMP-Nordrhein war die mit Abstand häufigste Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie (83,2 %), gefolgt von einer Fettstoffwechselstörung (65,8 %), der koronaren Herzkrankheit (27,3 %), der arteriellen Verschlusskrankheit (9,3 %), chronischer Herzinsuffizienz (8,1 %), Herzinfarkt (6,1 %), Schlaganfall (5,7 %), sowie den diabetischen mikrovaskulären Folgeerkrankungen diabetische Neuropathie (21,7 %), Retinopathie (9,7 %) und Nephropathie (10,7 %) (94). 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-4 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Sensitivitätsanalyse

In die Studie AWARD-4 wurden gem. Einschlusskriterien Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ eingeschlossen. Da ein HbA_{1c}-Wert von $7,0\%$ bereits im von der NVL empfohlenen Zielkorridor liegt (3), wurden zusätzlich zu den Analysen der ITT-Population Ergebnisse für eine Subpopulation von Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ dargestellt (Abschnitt 4.2.5.4).

Diese Subpopulation war in Hinblick auf die demografischen und krankheitsspezifischen *Baseline*-Charakteristika mit der ursprünglichen Studienpopulation vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der ITT-Population (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) lag bei 59,3/58,9/59,9 Jahren und das der erzeugten Subpopulation bei 59,38/59,09/59,72 Jahren. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer betrug in der ITT-Population 49,5/45,8/44,3 %, innerhalb der Subpopulation lag dieser bei 50,0/46,1/43,9 %. In Hinblick auf die Abstammung der Studienteilnehmer waren die Populationen ebenfalls vergleichbar. Die meisten Patienten der ITT-Population waren kaukasischer Abstammung (80,2/78,3/78,0 %), wie auch die der Subpopulation (79,5/79,4/78,2 %). Ca. ein Drittel der Patienten (34,5/34,6/33,8) der ITT-Population war lateinamerikanischer Herkunft, innerhalb der Subpopulation waren es 34,6/33,8/33,5. Die meisten Patienten der ITT-Population wurden in den Vereinigten Staaten von Amerika (32,4/34,9/32,4 %), in Argentinien (9,2/8,8/9,5 %) und Brasilien (10,2/11,2/10,8 %) behandelt. In der Subpopulation waren es in den Vereinigten Staaten von Amerika 32,5/30,3/31,4 %, in Argentinien 8,5/9,2/10,0 % und in Brasilien 10,3/11,8/10,5 %. Die Patienten wiesen eine vergleichbare Erkrankungsdauer von 12,43/12,80/12,96 Jahren (ITT-Population) im Vergleich zu 12,20/12,91/12,80 Jahren (Subpopulation) auf. Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,4/8,5/8,5 % (ITT-Population) bzw. 8,67/8,73/8,73 %. Das mittlere Gewicht war vergleichbar (91,7/91,0/90,8 kg vs. 91,67/90,14/90,94 kg). Der mittlere BMI lag für die ITT-Population bei 33,08/31,99/32,41 kg/m² und für die Subpopulation bei 31,11/31,73/32,40 kg/m².

Aufgrund der Strukturgleichheit der betrachteten Subpopulation und der ursprünglichen Studienpopulation kann davon ausgegangen werden, dass die in der Subpopulation beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-33: 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-GBDD AWARD-4	ja	ja	nein*	nein*	ja	ja	hoch
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 52-wöchige Parallelgruppenstudie der Phase-III. Diese Studie war bezüglich der unterschiedlichen Dulaglutid-Dosierungen doppelt verblindet und bezüglich der Vergleichsintervention unverblindet.

Das *Open-Label-Design* der Studie liegt in der Kombinationstherapie mit Insulin und dessen Therapieregimen begründet: In Übereinstimmung mit der NVL wurde die Insulintherapie mit der niedrigsten wirksamen Dosierung auf der Basis der Vortherapie begonnen und stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels (*Titrated-to-Target*) angepasst und bei Auftreten niedriger Blutglukosewerten bzw. von Hypoglykämien herunter titriert. Eine solche Anpassung der Insulindosierung kann aus Sicherheitsgründen und aufgrund ethischer Erwägungen nicht verblindet durchgeführt werden.

Eingeschriebenen Patienten wurde eine Nummer zugeordnet, anschließend wurden sie nach einer computergenerierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive-Voice-Response System*, IVRS) im Verhältnis 1 : 1 : 1 zu einem von drei Behandlungsarmen randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung zentral und unabhängig. Zur Gewährleistung der Verblindung der Patienten und der Behandler in den Dulaglutid-Armen wurde eine ihrem äußeren Anschein nach identische Studienmedikation (klare Flüssigkeit in identisch aussehenden Spritzen, Lot-Nummern) verwendet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Weiterhin war direkt in die Studie involviertes internes Personal bei Eli Lilly and Company für alle Wirksamkeitsparameter und auch Sicherheitsparameter, die das Lilly Studienteam potenziell entblinden könnten, während der gesamten Studiendauer verblindet.

Aufgrund des *Open-Label*-(vs. aktive Vergleichssubstanz) Design wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene 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 Studienprotokoll, Studienbericht und Registerbericht, die Übereinstimmung von Angaben im Methoden- und Ergebnisteil des Studienberichtes, sowie durch die Angaben zur Fallzahlplanung, die mit der tatsächlichen Fallzahl übereinstimmen.

Weiterhin werden für das Therapiegebiet etablierte Endpunkte berichtet, und die meisten Endpunkte sind objektive Messwerte (HbA_{1c}, Gewicht) oder werden über objektive 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 sonstiger Verzerrung wurde das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen in allen Armen gleichermaßen kontrolliert; SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet.

Um durch Anwendungsfehler bedingte Abweichungen zu minimieren, wurden die Patienten außerdem 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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie	Mortalität*	Morbidität					
		Blutglukosekontrolle		Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI	kardiovaskuläre Morbidität ^{##}	zerebrovaskuläre Morbidität ^{###}	vaskuläre nichtkardiale/nichtzerebrale Morbidität [°]
		HbA _{1c} **	HbA _{1c} – Composite Endpoints [#]				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4							
	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, die im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes berücksichtigt. ** Die Veränderung des HbA_{1c} wurde im Zusammenhang mit Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle interpretiert. Die Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % und die Anteil der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % wurden ebenfalls in diesem Zusammenhang erfasst. [#] Das Erreichen eines HbA_{1c} < 7 % wurde im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen interpretiert. ^{##} Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) ^{###} Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> [°] Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Es wurden <i>Preferred Terms</i>, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen berücksichtigt. Die ausgewählten Ereignisse wurden dabei unter den <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, 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</i> gelistet. BMI: <i>Body Mass Index</i>; HbA_{1c}:glykiertes Hämoglobin Quelle: Studienbericht (1)							

Tabelle 4-35: 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-GBDD, AWARD-4				
	ja	ja	ja	ja
* Unter der Dimension Sicherheit/Nebenwirkungen wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (Operationalisierung s. Tabelle 4–73), mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE), die UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE), die SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten, die Anzahl der Therapie- und 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 (Schilddrüse-, Pankreas- und Gastrointestinaltrakt-betreffende Ereignisse). APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht (1)				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

Unter Morbidität wurden folgende Endpunkte untersucht: Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert, Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*, Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI), kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und vaskuläre Morbidität.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V4, 26 Wochen, 52 Wochen (LOCF/MMRM) Anhand der absoluten Änderung des HbA_{1c}-Wertes (in %) von Studienbeginn (<i>Baseline</i> der HbA_{1c}-Messung war Visite 4) bis zum Erhebungszeitpunkt. Der HbA_{1c}-Wert wurde für alle Studienteilnehmer in einem Zentrallabor bestimmt, sowie anhand des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten Anhand von Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, die wie folgt definiert war: Patienten, die innerhalb der ersten 52 Wochen der Behandlungsphase einen persistierenden HbA_{1c}-Wert ≥ 8 % (nach Randomisierung, an zwei oder mehr mindestens 12 Wochen auseinander liegenden Messzeitpunkten) wurden für weitere therapeutische Maßnahmen berücksichtigt. Patienten, die diese Kriterien erfüllten, mussten des Weiteren eine unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen. Eine unzureichende glykämische Kontrolle war definiert als eine Änderung des HbA_{1c} um < 0,3 % zwischen den letzten beiden Messzeitpunkten. Daher wurde jeder Patient mindestens sechs Monate beobachtet, bevor auf Basis der HbA_{1c}-Messungen eine Entscheidung für weitere therapeutische Maßnahmen getroffen wurde. Patienten, deren HbA_{1c} oberhalb des Zielwertes lag, die jedoch eine Änderung des HbA_{1c} um ≥ 0,3 % innerhalb der letzten drei Monate aufwiesen, wurden nicht für weitere therapeutische Maßnahmen berücksichtigt. Weitere therapeutische Maßnahmen wurden auch für Patienten in Betracht gezogen, die trotz nachgewiesener Compliance persistierende schwere Hyperglykämien aufwiesen. Eine persistierende schwere Hyperglykämie lag vor, wenn: - durchschnittlicher FBG > 270 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten sechs Wochen nach Randomisierung oder - durchschnittlicher FBG > 240 mg/dL für mindestens zwei Wochen (mindestens vier Werte pro Woche) nach den ersten sechs Wochen nach Randomisierung oder - durchschnittlicher FBG > 200 mg/dL zu einem beliebigen Zeitpunkt nach den ersten 26 Wochen nach Randomisierung und in Abwesenheit von Ereignissen, die zu einem erhöhten Blutglukosewert führen können. Bei Patienten, die persistierende schwere Hyperglykämien aufwiesen, deren letzte HbA_{1c}-Messungen jedoch auf eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle (Änderung des HbA_{1c} um ≥ 0,3 %) im Vergleich zur vorherigen Messung hindeuteten, konnte der untersuchende Arzt entscheiden, ob eine neue Intervention angebracht war. <u>Zusätzliche Datenerhebung zur Blutglukosekontrolle:</u> <u>Veränderung der Nüchternserumglukosewerte (FSG):</u> Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen (MMRM) Anhand der absoluten Änderung der Nüchternserumglukosewerte (in mmol/L) <u>Veränderungen der mittleren 8-Punkte SMBG Werte:</u> Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen (MMRM) Anhand der Änderung der selbstdokumentierten Plasmaglukosewerte (in mmol/L). Die Werte wurden zu folgenden Tageszeiten erfasst: 3.00 Uhr Nachts oder 5 Stunden nach dem Zubettgehen

Studie	Operationalisierung
	• vor dem Frühstück • 2 Stunden nach dem Frühstück • vor dem Mittagessen • 2 Stunden nach dem Mittagessen • vor dem Abendessen • 2 Stunden nach dem Abendessen • vor dem Zubettgehen Anhand der Mittelwerte der Plasmaglukosewerte über: • 24-Stunden • vor dem Essen • 2 Stunden postprandial • in der Nacht • am Tag <u>tägliche Gesamt-Insulindosis:</u> Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen (MMRM) Anhand der absoluten Änderung der täglichen Gesamt-Insulindosis, der täglichen Insulin lispro- und der Insulin glargin-Dosis in Einheiten (U oder U/kg).
FSG: Fasting Serum Glucose; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Repeated-Measurements Modell; SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose; V: Visite	

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

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

Tabelle 4-37: 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-GBDD AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da der HbA_{1c}-Wert objektiv messbar und damit frei von Subjektivität erfassbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Verschiedene Aspekte mildern das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Das Ausmaß der „Langzeit-“ Blutglukosekontrolle bzw. der Veränderung vom Ausgangswert, reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}), war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist der HbA_{1c}-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.

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 4-38: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert***
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
Ausgangswert	291/293	8,40 (1,03)/8,46 (1,08)	-	291	8,53 (1,03)	-	-
26 Wochen	275/273	6,82 (0,93)/6,78 (0,96)	-1,59 (0,07)/-1,64 (0,07)	276	7,03 (1,04)	-1,41 (0,07)	-0,17 [-0,33; -0,02]; 0,015/ -0,22 [-0,38; -0,07]; 0,015
52 Wochen	275/273	7,02 (1,01)/6,98 (1,08)	-1,42 (0,08)/-1,48 (0,08)	276	7,26 (1,22)	-1,23 (0,08)	-0,19 [-0,37; -0,02]; 0,014/ -0,25 [-0,42; -0,07]; 0,005
26 Wochen*	253/253	6,71 (0,84)/6,67 (0,87)	-1,57 (0,07)/-1,63 (0,07)	257	6,99 (1,01)	-1,40 (0,07)	-0,17 [-0,33; -0,01]; 0,020/ -0,23 [-0,39; -0,07]; 0,004
52 Wochen*	233/226	6,92 (0,95)/6,87 (0,99)	-1,34 (0,07)/-1,41 (0,07)	236	7,21 (1,19)	-1,15 (0,07)	-0,20 [-0,38; -0,01]; 0,018/ -0,26 [-0,45; -0,08]; 0,005
Sensitivitätsanalyse**							
Ausgangswert	234/228	8,67 (0,84)/8,73 (0,79)	-	239	8,73 (0,80)	-	-
26 Wochen	222/210	6,90 (0,90)/6,90 (0,93)	-1,75 (0,09)/-1,78 (0,09)	228	7,08 (1,06)	-1,59 (0,09)/-1,60 (0,09)***	-0,16 [-0,34; 0,02]; 0,081/ -0,18 [-0,36; 0,00]; 0,055
52 Wochen	222/210	7,11 (0,99)/7,10 (1,02)	-1,58 (0,10)/-1,59 (0,10)	228	7,32 (1,24)	-1,38 (0,10)/-1,37 (0,10)***	-0,20 [-0,40; 0,01]; 0,061/ -0,22 [-0,42; -0,01]; 0,038
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF- oder *MMRM-Analysen ** Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % *** Alle durchgeführten <i>post-hoc</i> Analysen waren unadjustiert, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Wenn nicht anders angegeben wurden hierfür zwei statistische Modelle bzw. Analysen für den Vergleich der Behandlungsgruppen durchgeführt. Im Gegensatz hierzu fassten die präspezifizierten Analysen der Studienberichte im Normalfall alle Behandlungsgruppen in einem einzigen Modell zusammen. Für die vorliegenden <i>post-hoc</i> Analysen resultiert dies in leicht unterschiedlichen Ergebnissen aus den beiden statistischen Modellen.							

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

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)	MWD % [95 %-KI]; p-Wert ^{***}
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) ^o , N = 293/295			Insulin glargin ^o , N = 296			
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdif- ferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.9./11.10./14.15.-14.19., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.3.							

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

Tabelle 4-39: 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 %							
Ausgangswert	291/293	16 (5,5)/13 (4,4)	291	12 (4,1)	-	-	-
26 Wochen	277/275	191 (69,0)/186 (67,6)	280	159 (56,8)	1,69 [1,194; 2,392]; 0,003/ 1,59 [1,125; 2,248]; 0,008	1,21 [1,067; 1,382]; 0,003/ 1,19 [1,045; 1,358]; 0,008	0,122 [0,042; 0,201]; 0,004/ 0,109 [0,028; 0,189]; 0,011
52 Wochen	277/273	156 (56,3)/161 (58,5)	280	138 (49,3)	1,33 [0,950; 1,852]; 0,096/ 1,45 [1,039; 2,032]; 0,029	1,14 [0,976; 1,338]; 0,096/ 1,19 [1,017; 1,387]; 0,029	0,070 [-0,012; 0,153]; 0,115/ 0,093 [0,010; 0,175]; 0,016
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % (Sensitivitätsanalyse)**							
26 Wochen	222/210	146 (65,77)/131 (62,38)	228	125 (54,82)	1,58 [1,082; 2,316]; 0,018/ 1,37 [0,932; 2,002]; 0,109	1,20 [1,031; 1,396]; 0,018/ 1,14 [0,972; 1,332]; 0,109	0,109 [0,020; 0,199]; 0,023/ 0,076 [-0,016; 0,168]; 0,132
52 Wochen	222/210	115 (51,80)/113 (53,81)	228	104 (45,61)	1,28 [0,885; 1,856]; 0,189/ 1,39 [0,953; 2,023]; 0,087	1,14 [0,939; 1,374]; 0,189/ 1,18 [0,976; 1,425]; 0,087	0,062 [-0,030; 0,154]; 0,223/ 0,082 [-0,011; 0,175]; 0,106
Anteil Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %							
Ausgangswert	291/293	3 (1,0)/3 (1,0)	291	2 (0,7)	-	-	-
26 Wochen	277/275	119 (43,0)/132 (48,0)	280	105 (37,5)	1,26 [0,894; 1,762]; 0,189/ 1,54 [1,097; 2,158]; 0,012	1,15 [0,935; 1,404]; 0,189/ 1,28 [1,053; 1,555]; 0,012	0,055 [-0,027; 0,136]; 0,220/ 0,105 [0,023; 0,187]; 0,016
52 Wochen	277/273	96 (34,7)/101 (36,7)	280	85 (30,4)	1,22 [0,853; 1,736]; 0,279/ 1,33 [0,935; 1,896]; 0,112	1,14 [0,898; 1,451]; 0,279/ 1,21 [0,956; 1,531]; 0,112	0,043 [-0,035; 0,121]; 0,321/ 0,064 [-0,015; 0,142]; 0,134

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 % (Sensitivitätsanalyse)**							
26 Wochen	222/210	81 (36,49)/88 (41,90)	228	81 (35,53)	1,04 [0,709; 1,532]; 0,832/ 1,31 [0,890; 1,925]; 0,171	1,03 [0,803; 1,314]; 0,832/ 1,18 [0,931; 1,494]; 0,171	0,010 [-0,079; 0,098]; 0,909/ 0,064 [-0,027; 0,155]; 0,203
52 Wochen	222/210	62 (27,93)/66 (31,43)	228	63 (27,63)	1,01 [0,672; 1,533]; 0,944/ 1,20 [0,796; 1,811]; 0,384	1,01 [0,750; 1,362]; 0,944/ 1,14 [0,851; 1,520]; 0,384	0,003 [-0,080; 0,086]; 1,000/ 0,038 [-0,048; 0,123]; 0,444
° + Insulin lispro (± Metformin)							
LOCF-Analysen							
* bei der Berechnung der Anteile der Patienten mit HbA _{1c} < 7 % und ≤ 6,5 % bedeutet eine positive ARD eine Überlegenheit von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin							
** Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %							
ARD: absolute Risikodifferenz ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.11./14.21.-14.23.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.1.1.-1.1.2.; DE.1.1.3-1.1.5.; DE.2.1.4.1.-2.1.4.3.; DE.2.1.5.1.-2.1.5.3.; DE.2.2.3.							

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert – Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (persistierende Hyperglykämie)							
52 Wochen	293/295	7 (2,39)/1 (0,34)	296	2 (0,68)	3,60 [0,676; 35,712]; 0,105/ 0,50 [0,008; 9,664]; 1,000	3,12 [0,836; 11,617]; 0,105 [#] / 0,51 [0,053; 4,960]; 1,000 [#]	0,017 [-0,064; 0,098]; 0,174/ -0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000
° + Insulin lispro (± Metformin) * bei der Berechnung der Anzahl der Patienten die die Studie aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle abbrechen bedeutet eine positive ARD eine Unterlegenheit von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin # Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.9.-14.11.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.1.6.							

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. Als weiteres Maß der Blutglukosekontrolle wurden die Nüchternblutglukose und der Blutglukosespiegel in der Selbstmessung ausgewertet und berichtet.

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA_{1c}-Werts sind zentrale Ziele der Diabetestherapie. Die NVL Typ 2 Diabetes sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA_{1c}-Wert innerhalb eines Korridors von 6,5 % bis 7,5 % liegt, und empfiehlt Zielwerte um 6,5 % oder darunter nur dann, wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können bzw. bei kurzer Erkrankungsdauer und in Abwesenheit von Begleiterkrankungen (3). In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (5, 6). 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.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte von initial 8,40 %, 8,46 % und 8,53 % (für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) um 1,59 %, 1,64 % und 1,41 % verglichen mit dem Ausgangswert signifikant reduziert. Im Vergleich mit Insulin glargin war für beide Dosierungen von Dulaglutid die HbA_{1c} Senkung zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant größer (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,17 [-0,33; -0,02]; 0,015/-0,22 [-0,38; -0,07]; 0,015)).

Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte (für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) um 1,42 %, 1,48 % und 1,23 % verglichen mit dem Ausgangswert signifikant reduziert. Der Unterschied gegenüber der Vergleichsgruppe mit Insulin glargin war für beide Dosierungen von Dulaglutid statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,19 [-0,37; -0,02]; 0,014/-0,25 [-0,42; -0,07]; 0,005)).

Sowohl die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg als auch mit Dulaglutid 1,5 mg erwiesen sich im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin nach 26 und auch nach 52 Wochen als vorteilhaft. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte mit einer durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c}-Werts um 1,57/1,63 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu 1,40 % für Insulin glargin nach 26 Wochen und 1,34/1,41 % im Vergleich zu 1,15 % nach 52 Wochen konsistente Ergebnisse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,17 [-0,33; -0,01]; 0,020/-0,23 [-0,39; -0,07]; 0,004/52 Wochen: -0,20 [-0,38; -0,01]; 0,018/-0,26 [-0,45; -0,08]; 0,005).

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

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5 \%$ und $\leq 11,0 \%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend.

Nach 26 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte von initial 8,67 %, 8,73 % und 8,73 % (für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) um 1,75 %, 1,78 % und 1,59 % reduziert. Für alle Behandlungsgruppen lag die HbA_{1c}-Reduktion jenseits der allgemein als klinisch relevant betrachteten Schwelle von 0,5 %. Der Unterschied gegenüber der Vergleichsgruppe mit Insulin glargin war für beide Dosierungen von Dulaglutid numerisch vorhanden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,16 [-0,34; 0,02]; 0,081/-0,18 [-0,36; 0,00]; 0,055).

Nach 52 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte (für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) um 1,58 %, 1,59 % und 1,38 % reduziert. Für alle Behandlungsgruppen lag die HbA_{1c}-Reduktion auch nach 52 Wochen jenseits der allgemein als klinisch relevant betrachteten Schwelle von 0,5 %. Der Unterschied gegenüber der Vergleichsgruppe mit Insulin glargin war für Dulaglutid 0,75 mg numerisch und für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,20 [-0,40; 0,01]; 0,061/-0,22 [-0,42; -0,01]; 0,038).

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Veränderung des HbA_{1c} sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 52 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant.

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

Analog zur Analyse der HbA_{1c}-Werte wurden die Anteile der Patienten, die HbA_{1c}-Werte < 7 % bzw. $\leq 6,5 \%$ erreicht hatten, ausgewertet. Dieser Bereich entspricht wie im vorigen Abschnitt erläutert einer adäquaten Blutglukosekontrolle und steht im Einklang mit klinischen Leitlinien (3).

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten bei 69,0 und 67,6 % für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg, wohingegen nur 56,8 % der Patienten mit Insulin glargin einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 56,3/58,5 % und 49,3 % der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und der Insulin glargin Gruppe einen HbA_{1c}-Wert < 7 %.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren die Patientenanteile ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$) unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin statistisch signifikant höher (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,69 [1,194; 2,392]; 0,003/1,59 [1,125; 2,248]; 0,008). Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin statistisch signifikant vorteilhaft (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [0,950; 1,852]; 0,096/1,45 [1,039; 2,032]; 0,029), womit sich die glykämische Wirksamkeit mit Dulaglutid 1,5 mg über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten ließ als mit Insulin glargin.

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert von $\leq 6,5\%$ erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 43,0/48,0 % bzw. 37,5 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 34,7/36,7 % und 30,4 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. unter Insulin glargin einen HbA_{1c} -Wert $\leq 6,5\%$.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch und Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant günstiger (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [0,894; 1,762]; 0,189/1,54 [1,097; 2,158]; 0,012). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid in beiden Dosierungen numerisch vorteilhaft (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [0,853; 1,736]; 0,279/1,33 [0,935; 1,896]; 0,112).

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

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigt die Ergebnisse weitgehend.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % erreichten, bei 65,8 % und 62,4 % für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg, wohingegen nur 54,8 % der Patienten mit Insulin glargin-Behandlung einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % erreichten. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 51,8/53,8 % und 45,6 % der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und der Insulin glargin-Gruppe einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg Insulin glargin statistisch signifikant und Dulaglutid 1,5 mg numerisch im Vorteil (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,58 [1,082; 2,316]; 0,018/1,37 [0,932; 2,002]; 0,109). Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid in beiden Dosierungen Insulin glargin numerisch im Vorteil (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,28 [0,885; 1,856]; 0,189/1,39 [0,953; 2,023]; 0,087).

Der Anteil der Patienten, die einen niedrigeren HbA_{1c}-Wert von $\leq 6,5$ % erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 36,5/41,9 % bzw. 35,5 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 27,9/31,4 % und 27,6 % der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und der Insulin glargin-Gruppe einen HbA_{1c}-Wert von $\leq 6,5$ %.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren beide Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin numerisch im Vorteil (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,709; 1,532]; 0,832/1,31 [0,890; 1,925]; 0,171). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu Insulin glargin gleichwertig und Dulaglutid 1,5 mg numerisch (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,01 [0,672; 1,533]; 0,944/1,20 [0,796; 1,811]; 0,384).

Die Ergebnisse der Subpopulation zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Subpopulation zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % erreichten, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch zeigte sich im Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg keine statistische Signifikanz.

Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle und Anteil der Patienten mit einer „glykämischen Notfall- bzw. Ersatzmedikation“¹⁵

Insgesamt brachen zehn Patienten die Studie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle ab. Unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg waren dies sieben Patienten/ein Patient(en) (2,39/0,34 %), und in der Behandlungsgruppe Insulin glargin waren es zwei Patienten (0,68 %), die die Studie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle abbrachen. Insgesamt erhielten sieben Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: 4/1/2 Patienten) eine glykämische Notfall- bzw. Ersatzmedikation aufgrund persistierender schwerer Hyperglykämien.

Diesbezüglich konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,60 [0,676; 35,712]; 0,105/0,50 [0,008; 9,664]; 1,000).

¹⁵ aufgrund von schwerer persistierender Hyperglykämie und aus „jeglichem Grund“ (einschließlich der Beendigung der Studienmedikation aus jeglichem Grund, wie z. B. UE, Entscheidung des Patienten).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Veränderungen der Nüchternserumglukose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	FSG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE) ***	N	FSG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE) ***	MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
Ausgangswert*	292/295	8,34 (2,77)/8,73 (2,99)	-	294	8,56 (3,10)	-	-
26 Wochen**	256/253	8,57 (2,81)/8,23 (2,78)	0,22 (0,20)/-0,27 (0,20)	255	6,87 (2,78)	-1,58 (0,20)	1,80 [1,32; 2,28]; < 0,001/ 1,31 [0,83; 1,79]; < 0,001
52 Wochen**	238/237	8,73 (3,03)/8,56 (3,30)	0,41 (0,22)/0,08 (0,22)	246	7,44 (3,07)	-1,01 (0,22)	1,42 [0,88; 1,96]; < 0,001/ 1,09 [0,55; 1,64]; < 0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Visit 4, bzw. Woche 0 **MMRM-Analysen FSG: <i>Fasting Serum Glucose</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.18.							

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderungen der SMBG Werte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
Ausgangswert							
Zeitpunkt 1	268/270	8,73 (3,00)/8,69 (3,08)	-	269	8,61 (2,76)	-	-
Zeitpunkt 2	281/284	8,38 (2,36)/8,43 (2,57)	-	286	8,44 (2,52)	-	-
Zeitpunkt 3	278/279	11,09 (3,04)/11,30 (3,42)	-	281	11,37 (3,35)	-	-
Zeitpunkt 4	279/281	9,07 (3,12)/9,24 (3,35)	-	283	8,92 (3,13)	-	-
Zeitpunkt 5	278/276	11,03 (3,17)/10,99 (3,15)	-	281	11,25 (3,21)	-	-
Zeitpunkt 6	281/284	9,95 (2,96)/9,84 (3,04)	-	282	10,06 (3,19)	-	-
Zeitpunkt 7	270/274	11,58 (3,27)/11,47 (3,40)	-	277	11,50 (3,37)	-	-
Zeitpunkt 8	266/269	10,94 (3,36)/10,98 (3,65)	-	277	11,03 (3,65)	-	-
Mittelwerte							
über 24 Stunden	249/251	10,06 (2,30)/10,14 (2,40)	-	256	10,22 (2,41)	-	-
vor dem Essen	279/281	9,14 (2,26)/9,15 (2,36)	-	280	9,14 (2,43)	-	-
postprandial	268/272	11,18 (2,53)/11,22 (2,70)	-	276	11,40 (2,78)	-	-
nächtlich	281/284	9,30 (2,40)/9,32 (2,55)	-	286	9,33 (2,41)	-	-
am Tag	281/284	10,28 (2,29)/10,31 (2,47)	-	286	10,34 (2,48)	-	-

	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
26 Wochen*							
Zeitpunkt 1	216/218	7,17 (1,77)/7,23 (1,76)	-1,50 (0,15)/-1,48 (0,15)	208	6,70 (2,27)	-1,96 (0,15)	0,46 [0,10; 0,81]; 0,012/ 0,48 [0,12; 0,84]; 0,010
Zeitpunkt 2	231/228	8,53 (1,97)/8,23 (1,84)	-0,06 (0,14)/-0,36 (0,14)	232	6,58 (1,84)	-2,01 (0,14)	1,95 [1,62; 2,28]; < 0,001/ 1,65 [1,33; 1,98]; < 0,001
Zeitpunkt 3	227/220	8,25 (2,79)/7,83 (2,12)	-3,29 (0,19)/-3,70 (0,19)	229	7,54 (2,62)	-4,03 (0,18)	0,75 [0,29; 1,20]; 0,001/ 0,34 [-0,12; 0,80]; 0,151
Zeitpunkt 4	231/227	6,71 (2,40)/6,32 (1,84)	-2,38 (0,16)/-2,80 (0,16)	233	6,45 (2,29)	-2,65 (0,16)	0,27 [-0,12; 0,66]; 0,180/ -0,15 [-0,55; 0,25]; 0,456
Zeitpunkt 5	227/219	6,53 (2,38)/6,52 (2,01)	-4,53 (0,17)/-4,51 (0,17)	228	7,39 (2,41)	-3,70 (0,17)	-0,83 [-1,26; -0,41]; < 0,001/ -0,81 [-1,24; -0,38]; < 0,001
Zeitpunkt 6	231/226	7,38 (2,39)/6,67 (1,80)	-3,06 (0,16)/-3,24 (0,16)	232	7,32 (2,54)	-2,74 (0,16)	-0,32 [-0,70; 0,07]; 0,106/ -0,50 [-0,89; -0,12]; 0,011
Zeitpunkt 7	228/220	7,10 (2,39)/6,93 (1,98)	-4,54 (0,17)/-4,61 (0,17)	227	7,76 (2,56)	-3,90 (0,17)	-0,65 [-1,07; -0,23]; 0,003/ -0,71 [-1,13; -0,29]; 0,001
Zeitpunkt 8	221/220	7,03 (2,20)/6,93 (1,88)	-3,89 (0,17)/-4,00 (0,17)	226	7,61 (2,62)	-3,40 (0,17)	-0,50 [-0,92; -0,07]; 0,023/ -0,60 [-1,03; -0,17]; 0,006

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

	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
Mittelwerte							
über 24 Stunden	206/202	7,21 (1,48)/7,09 (1,16)	-2,97 (0,12)/-3,17 (0,12)	199	7,13 (1,72)	-3,10 (0,12)	0,13 [-0,15; 0,41]; 0,368/ -0,07 [-0,35; 0,21]; 0,628
vor dem Essen	231/226	7,38 (1,73)/7,07 (1,32)	-1,82 (0,11)/-2,11 (0,11)	231	6,77 (1,73)	-2,48 (0,11)	0,65 [0,38; 0,93]; < 0,001/ 0,37 [0,09; 0,64]; 0,009
2 Stunden post- prandial	224/218	7,29 (1,97)/7,10 (1,46)	-4,12 (0,14)/-4,23 (0,14)	225	7,56 (2,03)	-3,87 (0,13)	-0,25 [-0,58; 0,08]; 0,143/ -0,36 [-0,69; -0,03]; 0,032
nächtlich	231/228	7,61 (1,61)/7,49 (1,46)	-1,73 (0,12)/-1,84 (0,12)	234	6,98 (1,78)	-2,36 (0,12)	0,63 [0,35; 0,92]; < 0,001/ 0,53 [0,24; 0,81]; < 0,001
am Tag	231/228	7,31 (1,70)/7,07 (1,19)	-3,02 (0,11)/-3,25 (0,11)	234	7,24 (1,74)	-3,13 (0,11)	0,11 [-0,17; 0,38]; 0,441/ -0,12 [-0,39; 0,16]; 0,397

	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
52 Wochen*							
Zeitpunkt 1	192/192	7,25 (1,59)/7,49 (1,98)	-1,36 (0,15)/-1,17 (0,15)	197	6,83 (2,05)	-1,80 (0,15)	0,44 [0,08; 0,80]; 0,017/ 0,63 [0,27; 0,99]; <0,001
Zeitpunkt 2	213/207	8,58 (2,19)/8,63 (2,09)	0,05 (0,15)/0,03 (0,16)	218	6,59 (2,07)	-2,02 (0,15)	2,07 [1,69; 2,46]; < 0,001/ 2,05 [1,66; 1,44]; < 0,001
Zeitpunkt 3	211/210	8,22 (2,52)/8,19 (2,42)	-3,23 (0,19)/-3,38 (0,19)	211	7,77 (2,42)	-3,76 (0,19)	0,53 [0,06; 1,00]; 0,026/ 0,38 [-0,09; 0,86]; 0,115
Zeitpunkt 4	213/207	6,48 (1,96)/6,59 (1,75)	-2,52 (0,14)/-2,53 (0,14)	218	6,50 (2,01)	-2,63 (0,14)	0,11 [-0,24; 0,46]; 0,552/ 0,09 [-0,26; 0,45]; 0,601
Zeitpunkt 5	210/202	6,72 (2,26)/6,77 (1,94)	-4,29 (0,18)/-4,33 (0,18)	212	7,30 (2,55)	-3,83 (0,18)	-0,45 [-0,89; -0,02]; 0,042/ -0,50 [-0,94, -0,05]; 0,029
Zeitpunkt 6	214/207	6,67 (1,80)/6,95 (1,85)	-3,07 (0,16)/-3,00 (0,16)	217	7,38 (2,39)	-2,67 (0,16)	-0,40 [-0,79; -0,01]; 0,044/ -0,34 [-0,73; 0,06]; 0,096
Zeitpunkt 7	210/200	7,09 (2,09)/7,31 (2,10)	-4,54 (0,17)/-4,22 (0,17)	212	7,97 (2,38)	-3,71 (0,16)	-0,82 [-1,23; -0,42]; < 0,001/ -0,51 [-0,92; -0,10]; 0,015
Zeitpunkt 8	205/195	6,98 (1,93)/7,34 (2,20)	-3,96 (0,17)/-3,62 (0,17)	213	7,70 (2,38)	-3,27 (0,17)	-0,69 [-1,11; -0,27]; 0,001/ -0,35 [-0,78; 0,07]; 0,103

	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	N	SMBG, MW mmol/L (SD)	Veränderung, MW mmol/L (SE)**	MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
Mittelwerte							
über 24 Stunden	185/182	7,18 (1,26)/7,36 (1,31)	-2,95 (0,12)/-2,84 (0,12)	189	7,21 (1,52)	-2,97 (0,12)	0,02 [-0,26; 0,30]; 0,879/ 0,13 [-0,16; 0,42]; 0,370
vor dem Essen	212/207	7,29 (1,66)/7,39 (1,40)	-1,83 (0,12)/-1,81 (0,12)	217	6,82 (1,69)	-2,43 (0,12)	0,60 [0,31; 0,89]; < 0,001/ 0,62 [0,33; 0,91]; < 0,001
2 Stunden post-prandial	209/199	7,35 (1,83)/7,41(1,60)	-4,06 (0,13)/-3,94 (0,14)	207	7,65 (1,91)	-3,76 (0,13)	-0,30 [-0,63; 0,03]; 0,075/ -0,19 [-0,52; 0,15]; 0,269
nächtlich	214/207	7,67 (1,58)/7,85 (1,68)	-1,63 (0,13)/-1,50 (0,13)	218	7,10 (1,92)	-2,28 (0,13)	0,65 [0,34; 0,96]; < 0,001/ 0,77 [0,46; 1,09]; < 0,001
am Tag	214/207	7,29 (1,61)/7,40 (1,37)	-2,98 (0,11)/-2,94 (0,12)	218	7,33 (1,66)	-3,06 (0,11)	0,08 [-0,20; 0,37]; 0,562/ 0,12 [-0,16; 0,41]; 0,392
° + Insulin lispro (± Metformin)							
*MMRM-Analysen							
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Die Zeitpunkte 1 bis 8 bezeichnen folgende Tageszeiten:							
1: 3.00 Uhr Nachts oder 5 Stunden nach dem Zubettgehen							
2: vor dem Frühstück							
3: 2 Stunden nach dem Frühstück							
4: vor dem Mittagessen							
5: 2 Stunden nach dem Mittagessen							
6: vor dem Abendessen							
7: 2 Stunden nach dem Abendessen							
8: Vor dem Zubettgehen							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.12.-11.17./14.24.-14.40.							

Veränderungen der Nüchternserumglukose:

Ausgehend von vergleichbaren FSG (*Fasting Serum Glucose*) Werten vor Behandlungsbeginn von 8,34/8,73 mmol/L und 8,56 mmol/L (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) veränderten sich die Werte nach 26 Wochen um 0,22/-0,27 mmol/L und -1,58 mmol/L und nach 52 Wochen um 0,41/0,08 mmol/L und -1,01 mmol/L.

Zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und Insulin glargin zu Ungunsten von Dulaglutid bezüglich der Veränderung der FSG Werte (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,80 [1,32; 2,28]; < 0,001/1,31 [0,83; 1,79]; < 0,001/52 Wochen: 1,42 [0,88; 1,96]; < 0,001/1,09 [0,55; 1,64]; < 0,001), was sich mit den Aussagen, die aus den Resultaten der SMBG-Erhebung getroffen werden können, deckt.

Veränderungen der SMBG Werte:

Die postprandiale Blutglukose gilt als aussagekräftiger Risikofaktor für die Entwicklung von diabetischen Komplikationen. Im Rahmen des Diabetesmanagements haben internationale Fachgesellschaften wie ADA, IDF und DDG den postprandialen Zwei-Stunden-Blutglukosewert in ihre Therapieziele aufgenommen. Ziel sollte ein Blutglukosewert von maximal 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/L zwei Stunden nach dem Essen sein. Im Rahmen der Selbstmessung wurde von den Patienten ein 8-Punkt Tagesprofil (vor/2 Stunden nach dem Frühstück, vor/2 Stunden nach dem Mittagessen, vor/2 Stunden nach dem Abendessen, um 0.00 und um 3.00 Uhr) erstellt.

Ausgehend von vergleichbaren SMBG Werten vor Behandlungsbeginn von 10,06/10,14 mmol/L und 10,22 mmol/L (über 24 Stunden) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) zeigte sich nach 26 Wochen und 52 Wochen zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid bezüglich der Veränderung der SMBG Werte (*Self-Monitoring of Blood Glucose*) gemessen an den Zeitpunkten 1 bis 3 (1: 3.00 Uhr nachts oder fünf Stunden nach dem Zubettgehen, 2: vor dem Frühstück, 3: zwei Stunden nach dem Frühstück) und ein Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid zu den Zeitpunkten 5 bis 8 (5: zwei Stunden nach dem Mittagessen, 6: vor dem Abendessen, 7: zwei Stunden nach dem Abendessen, 8: vor dem Zubettgehen). Die Blutglukosewerte zu Zeitpunkt 4 (vor dem Mittagessen) waren vergleichbar.

Bei Betrachtung der mittleren SMBG-Werte zeigt sich, dass eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg eine statistisch signifikante Verbesserung postprandial (26 Wochen) im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin erzielt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,25 [-0,58; 0,08]; 0,143/-0,36 [-0,69; -0,03]; 0,032/52 Wochen: -0,30 [-0,63; 0,03]; 0,075/-0,19 [-0,52; 0,15]; 0,269), wohingegen Insulin glargin bessere Werte vor den Mahlzeiten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,65 [0,38; 0,93]; < 0,001/0,37 [0,09; 0,64]; 0,009/52 Wochen: 0,60 [0,31; 0,89]; < 0,001/0,62 [0,33; 0,91]; < 0,001) und in der Nacht erzielt (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD mmol/L [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,63 [0,35; 0,92]; < 0,001/0,53 [0,24; 0,81]; < 0,001/52 Wochen: 0,65 [0,34; 0,96]; < 0,001/0,77 [0,46; 1,09]; < 0,001). Die Tagesmittelwerte (Messungen am Tag und über 24 Stunden gemittelt, als Maß für die absolute Glukoseexposition) sind unter beiden Behandlungen vergleichbar.

Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro hatte einen größeren Effekt auf die SMBG Mittelwerte „vor dem Essen“ und in der Nacht („nächtlich“). Dulaglutid hatte im Vergleich dazu einen größeren Effekt auf die gemittelten 2 Stunden postprandialen SMBG Werte („postprandial“). Dabei lagen für beide Dulaglutid Dosierungen die gemittelten 2 Stunden post-prandialen Blutglukose Werte aus der SMBG Messung deutlicher unter der von DDG, ADA und IDF empfohlenen Grenze des 2 Stunden postprandialen Wertes von 7,8 mmol/L als für die Insulin glargin behandelte Gruppe. Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg in Kombination mit Insulin lispro hatten somit einen zum Teil signifikanten Effekt auf die über die Nacht gemittelten („nächtliche“) SMBG Werte. Da angenommen wird, dass das am Tage verabreichte Insulin lispro einen limitierten Effekt auf nächtliche Blutglukose Werte hat ist davon auszugehen, dass diese nächtliche Reduktion weitestgehend durch Dulaglutid bei gleichzeitig verminderter Hypoglykämie Inzidenz vermittelt wird (95).

In allen Behandlungsarmen kam es bis zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen zu einer mittleren Reduktion der mittels SMBG gemessenen Blutglukosewerte zu den einzelnen Messpunkten aber auch hinsichtlich der gemittelten Werte über 24 Stunden, über die präprandialen und die 2 Stunden postprandialen Blutglukose-Werte, sowie die gemittelten nächtlichen Werte und die gemittelten Werte am Tag. Dabei zeigt Dulaglutid insgesamt deutlichere Effekte vorwiegend auf die gemittelten 2 Stunden postprandialen SMBG Werte und die Werte in den Nachmittags- und Abendstunden, während Insulin glargin im Wesentlichen deutlichere Effekte auf die Nüchtern-Blutglukosewerte, die präprandialen, die nächtlichen bzw. die Werte in den Morgenstunden zeigte.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Tägliche Gesamt-Insulindosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Insulin lispro-Dosis = Gesamt-Dosis MW U (SD)	N	Insulin glargin-Dosis MW U (SD) (%)	Insulin lispro-Dosis MW U (SD) (%)	Gesamt-Dosis MW U (SD)	MWD U [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Insulindosis U							
26 Wochen	251/244	96,69 (62,13)/93,24 (78,02)	254	64,48 (40,23) (49,8)	67,79 (44,59) (50,4)	132,00 (79,01)	
52 Wochen	227/224	95,00 (67,62)/88,15 (62,95)	238	64,07 (38,60) (50,0)	69,12 (49,07) (50,0)	133,19 (80,75)	
Insulindosis U/kg							
26 Wochen	251/244	1,03 (0,57)/0,99 (0,70)	254	0,68 (0,38) (49,8)	0,72 (0,43) (50,4)	1,39 (0,75)	
52 Wochen	227/224	0,99 (0,57)/0,93 (0,57)	238	0,68 (0,38) (50,1)	0,73 (0,51) (49,9)	1,41 (0,82)	
° + Insulin lispro (± Metformin)							
MMRM-Analysen							
KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; U: <i>Units</i> (Einheiten)							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.6./11.19.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.3.1.1-1.3.1.2.							

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Tägliche Insulindosis (Insulin lispro)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Insulin lispro-Dosis MW U (SD)	Veränderung, MW U (SE)		N	Insu- lin lispro-Dos is MW U (SD)	Veränderung, MW U (SE)	MWD U [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296				
Insulin lispro dosis U								
Ausgangswert			-				-	-
26 Wochen	251/244	96,69 (62,13)/93,24 (78,02)	99,11 (3,88)/93,30 (3,92)	253	67,79 (44,59)	69,63 (3,84)		29,48 [19,10; 39,86]; < 0,001/ 23,67 [13,23; 34,11]; < 0,001
52 Wochen	227/224	95,00 (67,62)/88,15 (62,95)	101,76 (4,33)/94,08 (4,38)	238	69,12 (49,07)	73,44 (4,28)		28,32 [16,66; 39,98]; < 0,001/ 20,65 [8,92; 32,37]; < 0,001
Insulin lispro dosis U/kg								
Ausgangswert			-				-	-
26 Wochen	250/243	1,03 (0,57)/0,99 (0,70)	1,06 (0,04)/1,00 (0,04)	251	0,72 (0,43)	0,74 (0,04)		0,32 [0,22; 0,42]; < 0,001/ 0,26 [0,17; 0,36]; < 0,001
52 Wochen	226/223	0,99 (0,57)/0,93 (0,57)	1,06 (0,04)/1,00 (0,04)	237	0,73 (0,51)	0,78 (0,04)		0,28 [0,18; 0,39]; < 0,001/ 0,22 [0,12; 0,33]; < 0,001
° + Insulin lispro (± Metformin) MMRM-Analysen KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; U: <i>Units</i> (Einheiten) Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.44./14.45.								

Tägliche Gesamt-Insulindosis:

Die Insulindosis wurde in allen Behandlungsgruppen entsprechend den vorgegebenen Titrationsskalen (12, 19) angepasst und war vergleichbar hoch zu denen anderer klinischer Studien, in denen Basal-Bolus-Insulintherapieregime untersucht wurden (96).

Die Behandlungsgruppen Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und Insulin glargin waren vor Behandlungsbeginn in Bezug auf die mittleren täglichen Gesamt-Insulindosen vergleichbar (59,1/55,2 U und 53,9 U). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen erhielten die Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) eine mittlere tägliche Gesamt-Insulindosis von 96,7/93,2 U bzw. 1,03/0,99 U/kg. Patienten unter Insulin glargin-Behandlung erhielten 132 U bzw. 1,4 U/kg. Damit lag die Gesamt-Tagesinsulindosis im Insulin glargin Behandlungsarm um ca. 30 % höher im Vergleich zu einer Behandlung mit Dulaglutid. Nach 52 Wochen lag die tägliche Gesamt-Insulindosis in den Dulaglutidgruppen etwas niedriger als zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 95,0/88,2 U (0,99/0,93 U/kg), wohingegen sie in der Insulin glargin-Gruppe auf einem ähnlichen Niveau blieb 133,2 U (1,4 U/kg).

Die Analyse der Dosis des Mahlzeiteninsulin in der Insulin glargin Behandlungsgruppe zeigt, dass die tägliche Insulin lispro Dosis nach 26 Wochen bei 67,8 U (0,72 U/kg) und nach 52 Wochen bei 69,1 U (0,73 U/kg) lag.

Die Insulin lispro Dosis unter einer Behandlung mit Dulaglutid lag demnach ca. 30 % über der Insulin lispro Dosis in der Insulin glargin Behandlungsgruppe. Diese höheren Insulin lispro Dosen in der Dulaglutid 0,75 mg und der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe waren, wie bereits beschrieben, im Vergleich zur Insulin glargin-Gruppe mit größeren Reduktionen der 2-Stunden postprandialen SMBG-Mittelwerte assoziiert. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 im Detail beschrieben, war der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (beide Blutglukose *cut-off* Werte $\leq 54\text{mg/dL}$ bzw. $\leq 70\text{mg/dL}$) fast aller Kategorien bzw. Zeitpunkte für Dulaglutid 0,75mg und aller Kategorien bzw. Zeitpunkte für Dulaglutid 1,5mg geringer als in der Insulin glargin Behandlungsgruppe. Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie war unter Dulaglutid-Behandlung trotz der höheren Insulin lispro Tagesdosis sogar statistisch signifikant geringer als unter Insulin glargin. Die Rate der Hypoglykämien pro Patient pro Jahr lag für Dulaglutid 1,5 mg immer unter der Rate für Insulin glargin. Trotz der höheren mittleren Insulin lispro Dosis in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen erreichten im Vergleich zu Insulin glargin mehr Patienten HbA_{1c}-Werte $< 7\%$ ohne das Auftreten von Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme bzw. sogar mit einer gewissen mittleren prozentualen Gewichtsreduktion (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Die Kombination von Dulaglutid mit Insulin lispro verringert demnach die tägliche Gesamt-Insulindosis einer ICT (um ca. 30 %) bei gleichzeitig verbesserter glykämischer Kontrolle und einem größeren Anteil von Patienten, die kombinierte Endpunkte erreichen.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.2.2 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 4-45: Operationalisierung von „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpoints“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: Baselinedaten V4, 26 Wochen, 52 Wochen (LOCF/MMRM) Anhand folgender Composite Endpoints: • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (zur Definition bestätigte symptomatische Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien (zur Definition nächtliche Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien (zur Definition schwere Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Auftreten nächtlicher oder+ schwerer Hypoglykämien (zur Definition nächtliche, schwere Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Gewichtszunahme (Gewichtszunahme seit <i>Baseline</i> ≤ 0 %). • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Gewichtszunahme (Gewichtszunahme seit <i>Baseline</i> ≤ 0 %) und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (zur Definition bestätigte symptomatische Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Gewichtszunahme (Gewichtszunahme seit <i>Baseline</i> ≤ 0 %) und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien (zur Definition nächtliche Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Gewichtszunahme (Gewichtszunahme seit <i>Baseline</i> ≤ 0 %) und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien (zur Definition schwere Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die ein HbA_{1c} < 7 % erreichen, ohne Gewichtszunahme (Gewichtszunahme seit <i>Baseline</i> ≤ 0 %) und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (zur Definition nächtliche, schwere Hypoglykämien Tabelle 4–73) • Anteil Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen und eine Gewichtsreduktion im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 3/5/10 % aufweisen.
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; V: Visite	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Blutglukosekontrolle - 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-GBDD AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da der HbA_{1c}-Wert objektiv messbar und damit frei von Subjektivität erfassbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Verschiedene Aspekte mildern das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. Das Ausmaß der „Langzeit-“ Blutglukosekontrolle bzw. der Veränderung vom Ausgangswert, reflektiert durch den objektiv gemessenen Laborwert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}), war primärer Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist 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.

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 4-47: 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	97 (35,0)/105 (38,2)	280	71 (25,4)	1,59 [1,101; 2,286]; 0,013/ 1,82 [1,265; 2,613]; 0,001	1,38 [1,068; 1,786]; 0,013/ 1,51 [1,172; 1,935]; 0,001	0,097 [0,021; 0,172]; 0,017/ 0,128 [0,051; 0,205]; 0,002
52 Wochen	277/275	83 (30,0)/89 (32,4)	280	56 (20,0)	1,71 [1,159; 2,527]; 0,007/ 1,91 [1,300; 2,818]; < 0,001	1,50 [1,115; 2,013]; 0,007/ 1,62 [1,211; 2,162]; < 0,001	0,100 [0,028; 0,171]; 0,009/ 0,124 [0,051; 0,196]; 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	169 (61,0)/172 (62,6)	280	113 (40,4)	2,31 [1,647; 3,248]; < 0,001/ 2,47 [1,754; 3,3473]; < 0,001	1,51 [1,275; 1,793]; < 0,001/ 1,55 [1,309; 1,836]; < 0,001	0,207 [0,125; 0,288]; < 0,001/ 0,222 [0,141; 0,303]; < 0,001
52 Wochen	277/275	141 (50,9)/139 (50,6)	280	96 (34,3)	1,99 [1,413; 2,795]; < 0,001/ 1,96 [1,392; 2,757]; < 0,001	1,48 [1,217; 1,812]; < 0,001/ 1,47 [1,207; 1,800]; < 0,001	0,166 [0,085; 0,247]; < 0,001/ 0,163 [0,081; 0,244]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme							
26 Wochen	277/275	81 (29,2)/103 (37,5)	280	25 (8,9)	4,22 [2,594; 6,850]; < 0,001/ 6,11 [3,788; 9,850]; < 0,001	3,28 [2,159; 4,967]; < 0,001/ 4,19 [2,801; 6,284]; < 0,001	0,203 [0,140; 0,266]; < 0,001/ 0,285 [0,219; 0,352]; < 0,001
52 Wochen	277/275	63 (22,7)/72 (26,2)	280	22 (7,9)	3,45 [2,065; 5,796]; < 0,001/ 4,16 [2,494; 6,938]; < 0,001	2,89 [1,835; 4,567]; < 0,001/ 3,33 [2,130; 5,213]; < 0,001	0,149 [0,090; 0,207]; < 0,001/ 0,183 [0,122; 0,244]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	45 (16,2)/63 (22,9)	280	15 (5,4)	3,43 [1,861; 6,309]; < 0,001/ 5,25 [2,906; 9,484]; < 0,001	3,03 [1,732; 5,310]; < 0,001/ 4,28 [2,497; 7,323]; < 0,001	0,109 [0,058; 0,160]; < 0,001/ 0,176 [0,119; 0,232]; < 0,001
52 Wochen	277/275	34 (12,3)/43 (15,6)	280	13 (4,6)	2,87 [1,435; 6,068]; 0,001/ 3,81 [1,946; 7,897]; < 0,001	2,64 [1,426; 4,901]; 0,001/ 3,37 [1,853; 6,122]; < 0,001	0,076 [-0,008; 0,158]; 0,002/ 0,110 [0,026; 0,193]; < 0,001

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	72 (26,0)/99 (36,0)	280	22 (7,9)	4,12 [2,470; 6,896]; < 0,001/ 6,60 [4,001; 10,877]; < 0,001	3,31 [2,114; 5,176]; < 0,001/ 4,58 [2,978; 7,050]; < 0,001	0,181 [0,121; 0,242]; < 0,001/ 0,281 [0,217; 0,346]; < 0,001
52 Wochen	277/275	58 (20,9)/65 (23,6)	280	18 (6,4)	3,85 [2,205; 6,738]; < 0,001/ 4,51 [2,592; 7,830]; < 0,001	3,26 [1,971; 5,381]; < 0,001/ 3,68 [2,242; 6,031]; < 0,001	0,145 [0,089; 0,201]; < 0,001/ 0,172 [0,114; 0,230]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	81 (29,2)/102 (37,1)	280	25 (8,9)	4,22 [2,594; 6,850]; < 0,001/ 6,01 [3,728; 9,701]; < 0,001	3,28 [2,159; 4,967]; < 0,001/ 4,15 [2,772; 6,225]; < 0,001	0,203 [0,140; 0,266]; < 0,001/ 0,282 [0,215; 0,348]; < 0,001
52 Wochen	277/275	63 (22,7)/71 (25,8)	280	22 (7,9)	3,45 [2,056; 5,796]; < 0,001/ 4,08 [2,445; 6,813]; < 0,001	2,89 [1,835; 4,567]; < 0,001/ 3,29 [2,099; 5,145]; < 0,001	0,149 [0,090; 0,207]; < 0,001/ 0,180 [0,119; 0,240]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	72 (26,0)/99 (36,0)	280	22 (7,9)	4,12 [2,470; 6,869]; < 0,001/ 6,60 [4,001; 10,877]; < 0,001	3,31 [2,114; 5,176]; < 0,001/ 4,58 [2,978; 7,050]; < 0,001	0,181 [0,121; 0,242]; < 0,001/ 0,281 [0,217; 0,346]; < 0,001
52 Wochen	277/275	58 (20,9)/65 (23,6)	280	18 (6,4)	3,85 [2,205; 6,738]; < 0,001/ 4,51 [2,592; 7,830]; < 0,001	3,26 [1,971; 5,381]; < 0,001/ 3,68 [2,242; 6,031]; < 0,001	0,145 [0,089; 0,201]; < 0,001/ 0,172 [0,114; 0,230]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
Ausgangswert	291/293	8 (2,7)/8 (2,7)	291	8 (2,7)	-	-	-
26 Wochen	277/275	58 (20,9)/57 (20,7)	280	36 (12,9)	1,80 [1,140; 2,827]; 0,011/ 1,77 [1,124; 2,795]; 0,013	1,63 [1,112; 2,384]; 0,011/ 1,61 [1,100; 2,364]; 0,013	0,081 [0,019; 0,143]; 0,015/ 0,079 [0,017; 0,141]; 0,018
52 Wochen	277/275	52 (18,8)/54 (19,6)	280	35 (12,5)	1,62 [1,016; 2,576]; 0,041/ 1,71 [1,077; 2,716]; 0,022	1,50 [1,012; 2,229]; 0,041/ 1,57 [1,062; 2,323]; 0,022	0,063 [0,003; 0,123]; 0,055/ 0,071 [0,010; 0,132]; 0,030

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)**							
26 Wochen	222/210	40 (18,02)/35 (16,67)	228	28 (12,28)	1,57 [0,931; 2,649]; 0,089/ 1,43 [0,835; 2,444]; 0,191	1,47 [0,939; 2,292]; 0,089/ 1,36 [0,857; 2,150]; 0,191	0,057 [-0,009; 0,123]; 0,117/ 0,044 [-0,022; 0,110]; 0,242
52 Wochen	222/210	35 (15,77)/37 (17,62)	228	24 (10,53)	1,59 [0,912; 2,774]; 0,100/ 1,82 [1,047; 3,158]; 0,032	1,50 [0,922; 2,434]; 0,100/ 1,67 [1,038; 2,700]; 0,032	0,052 [-0,010; 0,115]; 0,132/ 0,071 [0,006; 0,136]; 0,045
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
Ausgangswert	291/293	8 (2,7)/7 (2,4)	291	11 (3,8)	-	-	-
26 Wochen	277/275	151 (54,5)/148 (53,8)	280	79 (28,2)	3,05 [2,145; 4,334]; < 0,001/ 2,97 [2,085; 4,216]; < 0,001	1,93 [1,557; 2,397]; < 0,001/ 1,91 [1,536; 2,369]; < 0,001	0,263 [0,184; 0,342]; < 0,001/ 0,256 [0,177; 0,335]; < 0,001
52 Wochen	277/275	122 (44,0)/121 (44,0)	280	75 (26,8)	2,15 [1,508; 3,069]; < 0,001/ 2,15 [1,505; 3,066]; < 0,001	1,64 [1,300; 2,079]; < 0,001/ 1,64 [1,298; 2,078]; < 0,001	0,173 [0,094; 0,251]; < 0,001/ 0,172 [0,094; 0,250]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)**							
26 Wochen	222/210	118 (53,15)/102 (48,57)	228	62 (27,19)	3,04 [2,050; 4,501]; < 0,001/ 2,53 [1,699; 3,764]; < 0,001	1,95 [1,529; 2,499]; < 0,001/ 1,79 [1,386; 2,303]; < 0,001	0,260 [0,172; 0,347]; < 0,001/ 0,214 [0,125; 0,303]; < 0,001
52 Wochen	222/210	89 (40,09)/86 (40,95)	228	54 (23,68)	2,16 [1,436; 2,338]; < 0,001/ 2,23 [1,482; 3,371]; < 0,001	1,69 [1,275; 2,247]; < 0,001/ 1,73 [1,302; 2,297]; < 0,001	0,164 [0,079; 0,249]; < 0,001/ 0,173 [0,086; 0,259]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
26 Wochen	277/275	68 (24,5)/90 (32,7)	280	17 (6,1)	5,03 [2,870; 8,827]; < 0,001/ 7,53 [4,336; 13,063]; < 0,001	4,04 [2,441; 6,699]; < 0,001/ 5,39 [3,299; 8,807]; < 0,001	0,185 [0,127; 0,243]; < 0,001/ 0,267 [0,204; 0,329]; < 0,001
52 Wochen	277/275	52 (18,8)/54 (19,6)	280	14 (5,0)	4,39 [2,371; 8,132]; < 0,001/ 4,64 [2,512; 8,581]; < 0,001	3,75 [2,131; 6,614]; < 0,001/ 3,93 [2,235; 6,901]; < 0,001	0,138 [0,085; 0,190]; < 0,001/ 0,146 [0,093; 0,200]; < 0,001

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)**							
26 Wochen	222/210	51 (22,97)/57 (27,14)	228	13 (5,70)	4,93 [2,598; 9,366]; < 0,001/ 6,16 [3,258; 11,651]; < 0,001	4,03 [2,255; 7,198]; < 0,001/ 4,76 [2,685; 8,439]; < 0,001	0,173 [0,110; 0,236]; < 0,001/ 0,214 [0,147; 0,282]; < 0,001
52 Wochen	222/210	32 (14,41)/34 (16,19)	228	12 (5,26)	3,03 [1,518; 6,053]; < 0,001/ 3,48 [1,748; 6,916]; < 0,001	2,74 [1,448; 5,179]; < 0,001/ 3,08 [1,637; 5,781]; < 0,001	0,092 [0,037; 0,146]; 0,002/ 0,109 [0,052; 0,167]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion von ≥ 3 %							
26 Wochen	277/275	35 (12,6)/46 (16,7)	280	8 (2,9)	4,92 [2,181; 12,483]; < 0,001/ 6,83 [3,100; 17,054]; < 0,001	4,42 [2,089; 9,361]; < 0,001/ 5,85 [2,815; 12,174]; < 0,001	0,098 [0,014; 0,179]; < 0,001/ 0,139 [0,055; 0,221]; < 0,001
52 Wochen	277/275	28 (10,1)/39 (14,2)	280	7 (2,5)	4,39 [1,826; 12,080]; < 0,001/ 6,44 [2,773; 17,352]; < 0,001	4,04 [1,796; 9,102]; < 0,001/ 5,67 [2,582; 12,464]; < 0,001	0,076 [-0,008; 0,158]; < 0,001/ 0,117 [0,033; 0,199]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion von ≥ 5 %							
26 Wochen	277/275	22 (7,9)/17 (6,2)	280	3 (1,1)	7,97 [2,344; 41,939]; < 0,001/ 6,08 [1,726; 32,690]; 0,001	7,41 [2,244; 24,483]; < 0,001/ 5,77 [1,710; 19,466]; 0,001	0,069 [-0,015; 0,151]; < 0,001/ 0,051 [-0,033; 0,134]; 0,003
52 Wochen	277/275	15 (5,4)/20 (7,3)	280	3 (1,1)	5,29 [1,468; 28,738]; 0,004/ 7,24 [2,105; 38,394]; < 0,001	5,05 [1,480; 17,264]; 0,004/ 6,79 [2,040; 22,582]; < 0,001	0,043 [-0,040; 0,126]; 0,008/ 0,062 [-0,022; 0,145]; < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion von ≥ 10 %							
26 Wochen	277/275	3 (1,1)/5 (1,8)	280	0 (0,0)	7,15 [0,591; Inf]; 0,122/ 11,41 [1,251; Inf]; 0,029	7,52 [0,779; 72,630]; 0,122 [#] / 7,64 [1,314; 44,360]; 0,029 [#]	0,011 [-0,072; 0,094]; 0,243/ 0,018 [-0,066; 0,101]; 0,069
52 Wochen	277/275	5 (1,8)/4 (1,5)	280	0 (0,0)	11,32 [1,242; Inf]; 0,030/ 9,30 [0,918; Inf]; 0,060	7,58 [1,305; 44,027]; 0,030 [#] / 7,61 [1,066; 54,301]; 0,060 [#]	0,018 [-0,065; 0,101]; 0,070/ 0,015 [-0,069; 0,098]; 0,128

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
° + Insulin lispro (± Metformin)							
LOCF-Analysen							
* bei der Berechnung der Anteile der Patienten mit HbA _{1c} < 7 % (ohne oben benannte Hypoglykämien und oder Gewichtsveränderungen) bedeutet eine positive ARD eine Überlegenheit von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin							
** Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %							
ARD: absolute Risikodifferenz ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.11./14.21.-14.23.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabellen DE.1.1.3-1.1.5.; DE.2.1.4.1.-2.1.4.3.; DE.2.1.5.1.-2.1.5.3.; DE.2.2.3.; DE.2.1.2.1.-2.1.2.2.; 2.1.3.1							

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpoints:

Die NVL empfiehlt, wie eingangs erwähnt, einen HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %, wobei das Auftreten von Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme vermieden werden sollen. Die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) innerhalb der NVL (3) weisen darauf hin, dass die Therapieziele patientenindividuell abgestimmt werden sollen und dabei der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko in Betracht gezogen werden müssen (45).

Im Einzelfall sollen sich gem. NVL die Zielwerte aber immer auch an dem klinischen Bild und den Bedürfnissen des Patienten orientieren. Ein HbA_{1c}-Zielwert $\leq 6,5$ % soll nur dann angestrebt werden, wenn:

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden,
- eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen (3).

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

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

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

- Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ und einer Gewichtsreduktion um 3 %, 5 % und 10 %

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 35,0/38,2 % und unter Insulin glargin bei 25,4 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 30,0/32,4 % und 20,0 % der Patienten.

In beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen erreichten sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,59 [1,101; 2,286]; 0,013/1,82 [1,265; 2,613]; 0,001/52 Wochen: 1,71 [1,159; 2,527]; 0,007/1,91 [1,300; 2,818]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten nächtlicher/schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 61,0/62,6 % und unter Insulin glargin-Behandlung bei 40,4 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 50,9/50,6 % und 34,3 % der Patienten.

In beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen erreichten sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 2,31 [1,647; 3,248]; $< 0,001$ /2,47 [1,754; 3,3473]; $< 0,001$ /52 Wochen: 1,99 [1,413; 2,795]; $< 0,001$ /1,96 [1,392; 2,757]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 29,2/37,5 % und unter Insulin glargin Behandlung bei 8,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es noch 22,7/26,2 % und 7,9 % der Patienten.

In beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen wiesen sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ auf, ohne an Gewicht zugenommen zu haben (Zunahme des Gewichts seit *Baseline* $\leq 0\%$) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 4,22 [2,594; 6,850]; $< 0,001$ /6,11 [3,788; 9,850]; $< 0,001$ /52 Wochen: 3,45 [2,065; 5,796]; $< 0,001$ /4,16 [2,494; 6,938]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ (3,0 mmol/L))

Bei einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ (3,0 mmol/L) lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit *Baseline* $\leq 0\%$) und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien in den Dulaglutid-Armen zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 16,2/22,9 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei nur 5,4 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es noch 12,3/15,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 4,6 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 3,43 [1,861; 6,309]; $< 0,001$ /5,25 [2,906; 9,484]; $< 0,001$ /52 Wochen: 2,87 [1,435; 6,068]; $< 0,001$ /3,81 [1,946; 7,897]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien, cut-off: $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$)

Bei einem Blutglukose-cut-off von $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$) war der Patientenanteil, der ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien erreichten, in den Dulaglutid-Armen zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 26,0/36,0 % ($0,75/1,5 \text{ mg}$) und im Insulin glargin-Arm bei 7,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 20,9/23,6 % der Patienten unter Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg}$ und 6,4 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg/Insulin glargin}$: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 4,12 [2,470; 6,896]; $< 0,001/6,60$ [4,001; 10,877]; $< 0,001/52$ Wochen: 3,85 [2,205; 6,738]; $< 0,001/4,51$ [2,592; 7,830]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien, cut-off: $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$)

Bei einem Blutglukose-cut-off von $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$) war der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien im Dulaglutid-Arm zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 29,2/37,1 % ($0,75/1,5 \text{ mg}$) und im Insulin glargin-Arm bei 8,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es noch 22,7/25,8 % der Patienten unter Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg}$ und 7,9 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von schweren Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg/Insulin glargin}$: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 4,22 [2,594; 6,850]; $< 0,001/6,01$ [3,728; 9,701]; $< 0,001/52$ Wochen: 3,45 [2,056; 5,796]; $< 0,001/4,08$ [2,445; 6,813]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien, cut-off: $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$)

Bei einem Blutglukose-cut-off von $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$) war der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien im Dulaglutid-Arm zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 26,0/36,0 % ($0,75/1,5 \text{ mg}$) und im Insulin glargin-Arm bei 7,9 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 20,9/23,6 % der Patienten unter Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg}$ und 6,4 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg/Insulin glargin}$: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 4,12 [2,470; 6,869]; $< 0,001/6,60$ [4,001; 10,877]; $< 0,001/52$ Wochen: 3,85 [2,205; 6,738]; $< 0,001/4,51$ [2,592; 7,830]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $\leq 70 \text{ mg/dL}$ ($3,9 \text{ mmol/L}$))

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen wiesen 20,9/20,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg}$ behandelt wurden, ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ auf ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien. Im Insulin glargin-Arm war dies bei 12,9 % der Patienten der Fall. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es 18,8/19,6 % der Patienten unter Dulaglutid $0,75 \text{ mg}$ und Dulaglutid $1,5 \text{ mg}$ und 12,5 % der Patienten unter Insulin glargin.

Die Behandlung mit Dulaglutid $0,75 \text{ mg}$ und $1,5 \text{ mg}$ führt sowohl nach 26 Wochen (Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg/Insulin glargin}$: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,80 [1,140; 2,827]; $0,011/1,77$ [1,124; 2,795]; $0,013$) als auch nach 52 Wochen (Dulaglutid $0,75 \text{ mg/Dulaglutid } 1,5 \text{ mg/Insulin glargin}$: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,016; 2,576]; $0,041/1,71$ [1,077; 2,716]; $0,022$) zu einem statistisch signifikant höheren Patientenanteil mit $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien als die Behandlung mit Insulin glargin.

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$)) (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend.

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen wiesen 18,0/16,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien auf. Im Insulin glargin-Arm war dies bei 12,3 % der Patienten der Fall. Nach 52 Wochen waren es 15,8/17,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und 10,5 % der Patienten unter Insulin glargin.

Die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg führte sowohl nach 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,57 [0,931; 2,649]; 0,089/1,43 [0,835; 2,444]; 0,191) als auch nach 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [0,912; 2,774]; 0,100/1,82 [1,047; 3,158]; 0,032) zu einem numerisch höheren Patientenanteil mit $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien als die Behandlung mit Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war das Ergebnis für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Subpopulation zum Anteil der Patienten, die ein HbA_{1c} unterhalb von 7 % erreichten ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 52 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant.

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$))

Bei einem Blutglukose-cut-off von $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$) lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien im Dulaglutid-Arm zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 54,5/53,8 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 28,2 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 44,0/44,0 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 26,8 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 3,05 [2,145; 4,334]; $< 0,001$ /2,97 [2,085; 4,216]; $< 0,001$ /52 Wochen: 2,15 [1,508; 3,069]; $< 0,001$ /2,15 [1,505; 3,066]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$)) (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigt die Ergebnisse.

Bei einem Blutglukose-cut-off von $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$) lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien in den Dulaglutid-Armen zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 53,2/48,6 % ($0,75/1,5\text{ mg}$) und im Insulin glargin-Arm bei 27,2 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 40,1/41,0 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 23,7 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 3,04 [2,050; 4,501]; $< 0,001/2,53$ [1,699; 3,764]; $< 0,001/52$ Wochen: 2,16 [1,436; 2,338]; $< 0,001/2,23$ [1,482; 3,371]; $< 0,001$).

Die Ergebnisse der Subpopulation zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien erreichten, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$))

Bei einem Blutglukose-cut-off von $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$) lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 24,5/32,7 % ($0,75/1,5\text{ mg}$) und in der Insulin glargin-Behandlungsgruppe bei 6,1 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 18,8/19,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 5,0 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 5,03 [2,870; 8,827]; $< 0,001/7,53$ [4,336; 13,063]; $< 0,001/52$ Wochen: 4,39 [2,371; 8,132]; $< 0,001/4,64$ [2,512; 8,581]; $< 0,001$).

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$)) (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit *Baseline* HbA_{1c} -Werten $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse.

Bei einem Blutglukose-cut-off von $\leq 70\text{ mg/dL}$ ($3,9\text{ mmol/L}$) lag der Patientenanteil mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien im Dulaglutid-Arm zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 23,0/27,1 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 5,7 %. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 14,4/16,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 5,3 % der Patienten unter Insulin glargin.

Sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 4,93 [2,598; 9,366]; $< 0,001/6,16$ [3,258; 11,651]; $< 0,001/52$ Wochen: 3,03 [1,518; 6,053]; $< 0,001/3,48$ [1,748; 6,916]; $< 0,001$).

Die Ergebnisse der Subpopulation zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % erreichten ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Anteil Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ und einer Gewichtsreduktion von $\geq 3/5/10\%$

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen erreichten 12,6/16,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, ein $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion von $\geq 3\%$, unter Insulin glargin waren es 2,9 % der Patienten. Nach 52 Wochen wiesen im Dulaglutid-Arm (0,75/1,5 mg) 10,1/14,2 % der Patienten und 2,5 % der Patienten im Insulin glargin-Arm diese Zielkriterien auf.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 4,92 [2,181; 12,483]; $< 0,001/6,83$ [3,100; 17,054]; $< 0,001/52$ Wochen: 4,39 [1,826; 12,080]; $< 0,001/6,44$ [2,773; 17,352]; $< 0,001$).

Eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ (und $\text{HbA}_{1c} < 7\%$) konnten in den beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt 26 Wochen 7,9/6,2 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm 1,1 % der Patienten erreichen. Nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen lag dieser Patientenanteil unter Dulaglutid-Behandlung bei 5,4/7,3 % (0,75/1,5 mg), wohingegen der Anteil unter Insulin glargin-Behandlung bei 1,1 % lag.

Zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 7,97 [2,344; 41,939]; $< 0,001$ /6,08 [1,726; 32,690]; 0,001/52 Wochen: 5,29 [1,468; 28,738]; 0,004/7,24 [2,105; 38,394]; $< 0,001$).

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen wiesen noch 1,1/1,8 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, ein $HbA_{1c} < 7\%$ bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ auf, unter Insulin glargin keiner der Patienten. Nach 52 Wochen waren es 1,8/1,5 % (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) und weiterhin kein Patient unter Insulin glargin.

Statistisch signifikant war dieser Behandlungsunterschied für eine Behandlungsdauer von 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 7,15 [0,591; Inf]; 0,122/11,41 [1,251; Inf]; 0,029), nach 52 Wochen war er numerisch vorhanden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 11,32 [1,242; Inf]; 0,030/9,30 [0,918; Inf]; 0,060).

Zusammenfassung zu HbA_{1c} Veränderungen und „Composite“ Endpunkten:

In allen drei Behandlungsgruppen konnte eine signifikante Änderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen erreicht werden. Unter der „Intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT)“ (3) mit Insulin glargin und Insulin lispro wurde eine HbA_{1c} -Reduktion von 1,23 % erreicht, während unter Dulaglutid 0,75 mg mit Insulin lispro und Dulaglutid 1,5 mg mit Insulin lispro eine HbA_{1c} -Reduktion von 1,42 % bzw. 1,48 % erreicht werden konnte. Dabei war die HbA_{1c} -Reduktion zu beiden Zeitpunkten für beide Dulaglutid-Behandlungsgruppen in der Kombination mit lispro statistisch signifikant größer als unter der ICT mit Insulin glargin und Insulin lispro.

Einerseits wird die ICT als die Therapieform mit dem höchsten Hypoglykämierisiko angesehen und andererseits soll eine möglichst optimale glykämische Einstellung im Bereich der empfohlenen Zielwerte nach Möglichkeit ohne das Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schwerer Hypoglykämien) erreicht werden (3). Darüber hinaus soll auch eine weitere Gewichtszunahme vermieden werden bzw. nach Möglichkeit eine Gewichtsabnahme erreicht werden. Auf der Basis der obersten Ziele einer antidiabetischen Einstellung, eine adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme zu erreichen, wurden zusammengesetzte Endpunkte (*Composite* Endpunkte) eines HbA_{1c} -Wertes $< 7\%$, ohne Hypoglykämien und/oder ohne Gewichtszunahme berücksichtigt. Diese *Composite* Endpunkte entsprechen den empfohlenen (NVL) Behandlungszielen und ihr Erreichen ist von klinischer Relevanz für den Patienten.

Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen und Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, beide in Kombination mit Insulin lispro, signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7%, und damit eine glykämische Einstellung im Bereich der empfohlenen Zielwerte (NVL), als mit der Insulin glargin/Insulin lispro Behandlung.

Es erreichten signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg einen HbA_{1c}-Wert < 7% ohne Hypoglykämien unterschiedlicher Definition, selbst unter Berücksichtigung eines niedrigen Blutglukosewertes von < 54mg/dL bzw. ohne eine Gewichtszunahme.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) lag die absolute Risikoreduktion für beide Dulaglutid-Dosierungen zu beiden Zeitpunkten (26 und 52 Wochen) im Vergleich zu der Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro zwischen 16 und 22 %. Diese Risikoreduktion bewegte sich für den genannten „Composite“ Endpunkt unter Berücksichtigung eines Blutglukosegrenzwertes von 70 mg/dL (3,9 mmol/L) sogar zwischen 17 % und 26 % für beide Dulaglutid-Dosierungen in der Kombination mit Insulin lispro verglichen mit Insulin glargin/lispro. Insbesondere ist hervorzuheben, dass ca. ein Viertel der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg Gruppe und sogar ca. ein Drittel der Patienten in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe, aber nur ca. 6 % der Patienten in der Insulin glargin-Gruppe, alle in Kombination mit Insulin lispro, einen HbA_{1c}-Wert < 7% ohne eine Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien erreichten.

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

Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.2.3 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 4-48: Operationalisierung von „Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen (LOCF/MMRM) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Anhand des Anteils Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 % Anhand der absoluten Änderung des BMI (in kg/m ²)
BMI: Body Mass Index, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: Repeated-Measurements Modell	

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

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

Tabelle 4-49: 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-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da das Körpergewicht und auch die Körpergröße, die im Quadrat in die Berechnung des BMI eingeht, objektiv messbar und damit frei von Subjektivität erfassbar sind, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Verschiedene Aspekte mildern das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial darüber hinaus 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 objektive 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 4-50: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Gewicht MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)		N	Gewicht MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295				Insulin glargin[°], N = 296			
Ausgangswert	293/295	91,69 (18,03)/91,00 (18,24)	-		296	90,75 (18,87)	-	-
26 Wochen	289/286	92,35 (18,72)/90,78 (18,75)	0,18 (0,27)/-0,87 (0,27)		294	93,46 (19,65)	2,33 (0,27)	-2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/ -3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001
52 Wochen	289/286	93,17 (19,20)/91,42 (19,13)	0,86 (0,33)/-0,35 (0,34)		294	94,16 (19,77)	2,89 (0,33)	-2,03 [-2,78; -1,27]; < 0,001/ -3,23 [-3,99; -2,48]; < 0,001
26 Wochen*	251/248	92,88 (18,82)/91,71 (18,93)	0,62 (0,25)/-0,48 (0,25)		250	93,47 (19,81)	2,80 (0,25)	-2,18 [-2,85; -1,52]; < 0,001/ -3,27 [-3,94; -2,60]; < 0,001
52 Wochen*	224/225	93,03 (19,31)/91,79 (18,64)	1,63 (0,31)/0,34 (0,32)		232	93,72 (19,39)	3,65 (0,31)	-2,02 [-2,88; -1,17]; < 0,001/ -3,31 [-4,17; -2,45]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse[#]								
Ausgangswert	234/228	91,39 (18,17)/90,14 (18,36)	-		239	90,94 (19,19)	-	-
26 Wochen	233/220	92,36 (19,10)/90,26 (18,74)	0,23 (0,31)/-0,64 (0,33)		238	93,76 (19,91)	2,26 (0,31)/2,31 (0,33)**	-2,03 [-2,69; -1,37]; < 0,001/ -2,95 [-3,66; -2,25]; < 0,001
52 Wochen	233/220	93,26 (19,57)/90,97 (19,08)	0,73 (0,40)/-0,07 (0,42)		238	94,39 (20,08)	2,52 (0,40)/2,79 (0,41)**	-1,79 [-2,63; -0,95]; < 0,001/ -2,86 [-3,74; -1,99]; < 0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF- oder *MMRM-Analysen [#] Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % ** Alle durchgeführten <i>post-hoc</i> Analysen waren unadjustiert, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Wenn nicht anders angegeben wurden hierfür zwei statistische Modelle bzw. Analysen für den Vergleich der Behandlungsgruppen durchgeführt. Im Gegensatz hierzu fassten die präspezifizierten Analysen der Studienberichte im Normalfall alle Behandlungsgruppen in einem einzigen Modell zusammen. Für die vorliegenden <i>post-hoc</i> Analysen resultiert dies in leicht unterschiedlichen Ergebnissen aus den beiden statistischen Modellen. HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.21./14.81., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.4.								

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes - Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 %“ 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 3 %							
26 Wochen	289/286	49 (17,0)/65 (22,7)	294	16 (5,4)	3,55 [1,966; 6,401]; < 0,001/ 5,11 [2,876; 9,080]; < 0,001	3,12 [1,815; 5,349]; < 0,001/ 4,18 [2,477; 7,040]; < 0,001	0,115 [0,065; 0,166]; < 0,001/ 0,173 [0,118; 0,228]; < 0,001
52 Wochen	289/286	48 (16,6)/64 (22,4)	294	17 (5,8)	3,25 [1,818; 5,793]; < 0,001/ 4,70 [2,675; 8,250]; < 0,001	2,87 [1,693; 4,874]; < 0,001/ 3,87 [2,325; 6,441]; < 0,001	0,108 [0,058; 0,159]; < 0,001/ 0,166 [0,111; 0,221]; < 0,001
26 Wochen*	251/248	41 (16,3)/54 (21,8)	250	10 (4,0)	4,69 [2,233; 10,726]; < 0,001/ 6,68 [3,248; 15,059]; < 0,001	4,08 [2,092; 7,970]; < 0,001/ 5,44 [2,838; 10,443]; < 0,001	0,123 [0,036; 0,210]; < 0,001/ 0,178 [0,091; 0,264]; < 0,001
52 Wochen*	224/225	36 (16,1)/46 (20,4)	232	8 (3,5)	5,36 [2,369; 13,642]; < 0,001/ 7,20 [3,242; 18,044]; < 0,001	4,66 [2,215; 9,805]; < 0,001/ 5,93 [2,863; 12,279]; < 0,001	0,126 [0,034; 0,217]; < 0,001/ 0,170 [0,079; 0,260]; < 0,001
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 5 %							
26 Wochen	289/286	26 (9,0)/29 (10,1)	294	6 (2,0)	4,75 [1,867; 14,290]; < 0,001/ 5,42 [2,158; 16,175]; < 0,001	4,41 [1,842; 10,551]; < 0,001/ 4,97 [2,094; 11,787]; < 0,001	0,070 [-0,013; 0,150]; < 0,001/ 0,081 [-0,001; 0,162]; < 0,001
52 Wochen	289/286	22 (7,6)/31 (10,8)	294	7 (2,4)	3,38 [1,363; 9,501]; 0,004/ 4,98 [2,101; 13,614]; < 0,001	3,20 [1,387; 7,368]; 0,004/ 4,55 [2,038; 10,171]; < 0,001	0,052 [-0,030; 0,133]; 0,007/ 0,085 [0,003; 0,166]; < 0,001
26 Wochen*	251/248	25 (10,0)/10 (10,5)	250	4 (1,6)	6,80 [2,292; 27,226]; < 0,001/ 7,20 [2,437; 28,749] ; < 0,001	6,23 [2,198; 17,627]; < 0,001/ 6,55 [2,321; 18,500]; < 0,001	0,084 [-0,004; 0,170]< 0,001/ 0,089 [0,001; 0,177]; < 0,001
52 Wochen*	224/225	19 (8,5)/22 (9,8)	232	4 (1,7)	5,28 [1,711; 21,637]; 0,001/ 6,18 [2,043; 24,988]; < 0,001	4,92 [1,700; 14,235]; 0,001/ 5,67 [1,986; 16,197]; < 0,001	0,068 [-0,025; 0,159]; 0,002/ 0,081 [-0,012; 0,172]; < 0,001

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 10 %							
26 Wochen	289/286	3 (1,0)/7 (2,5)	294	0 (0,0)	7,20 [0,595; Inf]; 0,121/ 15,81 [1,952; Inf]; 0,007	7,57 [0,784; 73,069]; 0,121 [#] / 7,76 [1,750; 34,421]; 0,007 [#]	0,010 [-0,071; 0,092]; 0,241/ 0,024 [-0,057;0,106]; 0,020
52 Wochen	289/286	5 (1,7)/5 (1,8)	294	0 (0,0)	11,39 [1,249; Inf]; 0,029/ 11,51 [1,263; Inf]; 0,029	7,62 [1,313; 44,275]; 0,029 [#] / 7,71 [1,327; 44,763]; 0,029 [#]	0,017 [-0,064; 0,099]; 0,069/ 0,017 [-0,064; 0,099]; 0,068
26 Wochen*	251/248	3 (1,2)/7 (2,8)	250	0 (0,0)	7,06 [0,583; Inf]; 0,249/ 15,56 [1,918; Inf]; 0,007	7,42 [0,768; 71,647]; 0,249 [#] / 7,63 [1,719; 33,894]; 0,007 [#]	0,012 [-0,075; 0,099]; 0,248/ 0,028 [-0,061; 0,117]; 0,022
52 Wochen*	224/225	4 (1,8)/3 (1,3)	232	0 (0,0)	9,49 [0,935; Inf]; 0,057/ 7,31 [0,603; Inf]; 0,119	7,76 [1,086; 55,478]; 0,057 [#] / 7,69 [0,796; 74,327]; 0,119 [#]	0,018 [-0,074; 0,110]; 0,123/ 0,013 [-0,079; 0,105]; 0,236
° + Insulin lispro (± Metformin) LOCF oder *MMRM–Analysen #Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.2.1.2.1-2.2.1.2.12.							

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	BMI MW kg/m ² (SD)	Veränderung MW kg/m ² (SE)*	N	BMI MW kg/m ² (SD)	Veränderung MW kg/m ² (SE)*	MWD kg/m ² [95 %-KI]; p-Wert**
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
Ausgangswert	293/295	33,08 (5,15)/31,99 (5,11)	-	296	32,41 (5,33)	-	-
26 Wochen	251/248	33,44 (5,46)/32,11 (5,08)	0,21 (0,09)/-0,20 (0,09)	250	33,35 (5,51)	1,01 (0,09)	-0,79 [-1,03; -0,55]; < 0,001/ -1,20 [-1,44; -0,96]; < 0,001
52 Wochen	224/225	33,52 (5,59)/32,20 (5,00)	0,57 (0,11)/0,09 (0,11)	232	33,55 (5,65)	1,33 (0,11)	-0,76 [-1,06; -0,46]; < 0,001/ -1,24 [-1,55; -0,94]; < 0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) MMRM-Analysen BMI: <i>Body Mass Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.22.							

Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI:

Das Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus verknüpft, so ist ein überdurchschnittlich erhöhter *Body Mass Index* (BMI) als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Das Risiko für das Auftreten des Typ 2 Diabetes mellitus als Komorbidität der Adipositas ist etwa dreifach erhöht. Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht in vielen Fällen mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige Gewichtsreduktion (1 - 3 kg) kann aber den Blutglukosespiegel senken. Eine Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (11). 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 (6).

Veränderung des Körpergewichtes

Ausgehend von einem mittleren Gewicht vor Behandlungsbeginn von 91,7/91,0 kg und 90,8 kg 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 0,18/-0,87 kg bzw. um 2,41 kg. Nach 52 Wochen zeigte sich eine Gewichtsveränderung für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von 0,86/-0,35 kg im Vergleich zu einer Veränderung um 2,89 kg unter einer Behandlung mit Insulin glargin.

Nach 26 Wochen und 52 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich der Gewichtsveränderung zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/-3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001/52 Wochen: -2,03 [-2,78; -1,27]; < 0,001/-3,23 [-3,99; -2,48]; < 0,001).

Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigte diese Ergebnisse (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/-3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001/52 Wochen: -2,02 [-2,88; -1,17]; < 0,001/-3,31 [-4,17; -2,45]; < 0,001).

Veränderung des Körpergewichtes (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse.

Ausgehend von einem mittleren Gewicht vor Behandlungsbeginn von 91,4/90,2 kg und 90,9 kg 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 0,23/-0,64 kg bzw. um 2,26 kg. Nach 52 Wochen zeigte sich eine Gewichtsveränderung für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von 0,73/-0,07 kg im Vergleich zu einer Veränderung um 2,52 kg unter einer Behandlung mit Insulin glargin.

Nach 26 Wochen und 52 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und Insulin glargin bezüglich der Gewichtsveränderung zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -2,03 [-2,69; -1,37;]; $< 0,001$ /-2,95 [-3,66; -2,25]; $< 0,001$ /52 Wochen: -1,79 [-2,63; -0,95]; $< 0,001$ /-2,86 [-3,74; -1,99]; $< 0,001$).

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Veränderung des Körpergewichtes sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion $\geq 3/5/10$ %

Nach 26 Wochen erreichten 17,0/22,7 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und 5,4 % der Patienten unter Insulin glargin eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 %. Nach 52 Wochen waren es 16,6/22,4 % bzw. 5,8 % der Patienten.

Der Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 3 % war nach 26 Wochen und auch nach 52 Wochen in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant größer (26 Wochen: Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,55 [1,966; 6,401]; $< 0,001$ /5,11 [2,876; 9,080]; $< 0,001$ /52 Wochen: 3,25 [1,818; 5,793]; $< 0,001$ /4,70 [2,675; 8,250]; $< 0,001$).

Eine 5 %ige Gewichtsreduktion erreichten nach 26 Wochen 9,0/10,1 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und lediglich 2,0 % der Patienten unter Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren es 7,6/10,8 % und 2,7 % der Patienten

Der Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 5 % war nach 26 Wochen und auch nach 52 Wochen in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant größer (26 Wochen: Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,75 [1,867; 14,290]; $< 0,001$ /5,42 [2,158; 16,175]; $< 0,001$ /52 Wochen: 3,38 [1,363; 9,501]; 0,004/4,98 [2,101; 13,614]; $< 0,001$).

Eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ konnte innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe noch für 1,0/2,5 % (0,75/1,5 mg) der Patienten dokumentiert werden, wohingegen keiner der Patienten unter Insulin glargin diese Gewichtsreduktion erreichte. Auch nach 52 Wochen konnten 1,7/1,8 % der Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ nachweisen und unter Insulin glargin kein Patient.

Der Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ war nach 26 Wochen und auch nach 52 Wochen in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant größer (26 Wochen: Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 7,20 [0,595; Inf]; 0,121/15,81 [1,952; Inf]; 0,007/52 Wochen: 11,39 [1,249; Inf]; 0,029/11,51 [1,263; Inf]; 0,029).

Veränderung des BMI:

Ausgehend von einem mittleren BMI vor Behandlungsbeginn von 33,1/32,0 kg/m² und 32,4 kg/m² (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) veränderte sich der BMI in einem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um 0,21/-0,20 kg/m² bzw. um 1,01 kg/m². Nach 52 Wochen zeigte sich eine Veränderung des BMI für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von 0,57/0,09 kg/m² im Vergleich zu 2,89 kg/m² unter einer Behandlung mit Insulin glargin.

Nach 26 Wochen und 52 Wochen ergab sich zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und Insulin glargin ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid bezüglich der Veränderung des BMI zum Ausgangswert (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,79 [-1,03; -0,55]; $< 0,001$ /-1,20 [-1,44; -0,96]; $< 0,001$ /52 Wochen: -0,79 [-1,03; -0,55]; $< 0,001$ /-1,20 [-1,44; -0,96]; $< 0,001$).

Die Behandlung mit Dulaglutid konnte den BMI der Patienten konstant halten, wohingegen die Behandlung mit Insulin glargin zu einer deutlichen Zunahme des BMI führte.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Dulaglutid die Gewichtsentwicklung trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins günstig beeinflusste. Dieser Einfluss machte sich auch im BMI und im jeweiligen Anteil der Patienten mit einer definierten Gewichtsreduktion (von 3, 5 oder 10 % des Ausgangsgewichts) bemerkbar.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.2.4 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 4-53: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen (wurde aufgrund der geringen Ereignishäufigkeit nicht zum Zeitpunkt 26 Wochen erhoben) Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden 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) über 52 Wochen dargestellt. Dabei wurden unter 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 bestätigt.
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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Kardiovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fand keine Verblindung hinsichtlich der aktiven Vergleichsbehandlungen statt; die Dosierung zwischen den Dulaglutid-Behandlungsgruppen war verblindet. Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität feststellbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Tatsache, dass *a priori* nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzversagen, Koronarinterventionen) und Todesfälle durch unabhängige, verblindete externe Gutachter mit kardiologischer Expertise bestätigt wurden, milderte des Weiteren die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung ab. In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295	Insulin glargin°, N = 296			
Gesamtrate unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis					
52 Wochen	6 (2,0)/5 (1,7)	12 (4,1)	0,49 [0,150; 1,450]; 0,231/ 0,41 [0,111; 1,266]; 0,138	0,51 [0,192; 1,328]; 0,231/ 0,42 [0,149; 1,172]; 0,138	-0,020 [-0,101; 0,060]; 0,240/ -0,024 [-0,104; 0,057]; 0,142
° + Insulin lispro (± Metformin)					
* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC kardiale Ereignisse), zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen. Dabei wurden die tödlichen kardiovaskulären und die folgenden nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt: Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina oder wegen Herzinsuffizienz und Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen).					
ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class					
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.12.21. ; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.4.7.1-1.4.7.2					

Kardiovaskuläre Morbidität:

Die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren – Dyslipidämie, Hypertonus, kardiovaskuläre Vorerkrankung – waren vor Behandlungsbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-30). Kardiovaskuläre Ereignisse waren in allen Behandlungsgruppen im Studienverlauf selten. Nach 52 Wochen waren innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppen bei sechs (2,0 %)/fünf (1,7 %) Patienten und unter Insulin glarginbehandlung bei zwölf (4,1 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten. Für sechs (2,0 %)/fünf (1,7 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und für 11 (3,7 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin wurde ein nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis dokumentiert. Insgesamt traten bei zwei (0,7 %) Patienten unter Insulin glargin und keinem Patienten unter Dulaglutid-Behandlung ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis auf.

Die Unterschiede waren hinsichtlich der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis ohne statistische Signifikanz (0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,150; 1,450]; 0,231/0,41 [0,111; 1,266]; 0,138). Insgesamt ergaben sich in der Studie keine Hinweise, dass eine Behandlung mit Dulaglutid mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. einer erhöhten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse verbunden ist.

Unter Berücksichtigung der genannten Limitierungen zeigten diese Ergebnisse, dass die Behandlung mit Dulaglutid (0,75mg/1,5mg) im Vergleich zu der Therapie mit Insulin glargin, alle in Kombination mit Insulin lispro ($\pm$ Metformin), nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären, zerebrovaskulären bzw. vaskulären Risiko verbunden war.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit denen der oben beschriebenen Metaanalyse der klinischen Studien der Phasen-II und III mit Dulaglutid. In diesen Studien entwickelten insgesamt 51 Patienten (Dulaglutid: 26 [N = 3.885]; alle Vergleichssubstanzen: 25 [N = 2.125]) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (*Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina*). Diese ersten, vorläufigen Ergebnissen (HR: 0,57; [95 %-KI]: [0,30; 1,10]) weisen darauf hin, dass es im Vergleich zu den aktiven Kontrolltherapien in diesen klinischen Studien nicht zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch Dulaglutid kommt (97).

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.2.5 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 4-56: Operationalisierung von „Zerebrovaskuläre Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis. Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>) identifiziert und anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis über den Zeitraum von 26 bzw. 52 Wochen dargestellt. Es wurden die folgenden <i>High Level Terms</i> und <i>Preferred Terms</i> erfasst: <i>HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS</i> • Kleinhirnininfarkt • zerebrale Ischämie • ischämischer Schlaganfall • hämorrhagischer Schlaganfall <i>HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS</i> • Veränderungen der Karotisarterie <i>HLT: Bewusstseinsstörungen</i> • Ohnmacht <i>HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse</i> • transienter ischämischer Anfall 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 evaluiert und ggfs. bestätigt (adjudiziert).
HLT: <i>High Level Term</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: <i>Standardized MedDRA queries</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; 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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Zerebrovaskuläre Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fand keine Verblindung hinsichtlich der aktiven Vergleichsbehandlungen statt; eine Verblindung erfolgte hingegen bezüglich der Dulaglutid-Behandlungsgruppen hinsichtlich der Dosierung.

Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität feststellbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die verblindete Bestätigung von zerebrovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke durch externe Sachverständige war geeignet, die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung abzumildern. In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 4-58: Ergebnisse für „Zerebrovaskuläre Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295	Insulin glargin°, N = 296			
Gesamtrate zerebrovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis					
26 Wochen	6 (2,1)/1 (0,3)	2 (0,7)	3,07 [0,543; 31,324];0,175/ 0,50 [0,008; 9,664]; 1,000	2,78 [0,689; 11,208]; 0,175 [#] / 0,51 [0,053; 4,960]; 1,000 [#]	0,014 [-0,067; 0,094]; 0,279/ -0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000
52 Wochen	6 (2,1)/2 (0,7)	2 (0,7)	3,07 [0,543; 31,324];0,175/ 1,00 [0,072; 13,928]; 1,000	2,78 [0,689; 11,208]; 0,175 [#] / 1,00 [0,141; 7,159]; 1,000	0,014 [-0,067; 0,094]; 0,279/ 0,000 [-0,080; 0,080]; 1,000
° + Insulin lispro (± Metformin)					
* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>), zusammengesetzt aus HLT: <i>Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS, vaskuläre Erkrankungen des ZNS, Bewusstseinsstörungen und transiente zerebrovaskuläre Ereignisse</i> . Dabei wurden Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit zerebrovaskulärer Expertise bestätigt.					
# Peto OR					
ARD: absolute Risikodifferenz; HLT: <i>High Level Term</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; ;PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; ZNS: Zentrales Nervensystem					
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.100./14.101. ; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.4.8.					

Zerebrovaskuläre Morbidität:

Im Studienverlauf traten insgesamt sehr wenige zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Nach 26 Wochen war bei sechs (2,1 %)/einem (0,3 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und bei zwei (0,7 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis aufgetreten. Nach 52 Wochen waren insgesamt bei sechs (2,1 %)/zwei (0,7 %) der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und bei zwei (0,7 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis dokumentiert worden.

Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 3,07 [0,543; 31,324]; 0,175/0,50 [0,008; 9,664]; 1,000/52 Wochen: 3,07 [0,543; 31,324]; 0,175/1,00 [0,072; 13,928]; 1,000).

Die Studiendaten liefern keine Hinweise, dass unter Dulaglutid vermehrt zerebrovaskuläre Ereignisse auftreten.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.2.6 Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Vaskulärer nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis. Vaskuläre Ereignisse, die nicht kardial oder zerebral bezogen war, wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i>). Dabei wurden die folgenden HLT und PT erfasst: <i>HLT: Parästhesie and Dysästhesie</i> • Parästhesie <i>HLT: sensorische Abnormalitäten NEC</i> • Hypästhesie <i>HLT: chronische Polyneuropathien</i> • diabetische Neuropathie <i>HLT: periphere Neuropathien NEC</i> • periphere Neuropathien <i>HLT: Arthropathien NEC</i> • neuropathische Arthropathien <i>HLT: periphere vaskuläre Erkrankungen NEC</i> • periphere vaskuläre Erkrankungen <i>HLT: unspezifische Nekrose und vaskuläre Insuffizienz NEC</i> • Arteriosklerose • Ischämie <i>HLT: periphere Vasokonstriktion, Nekrose und vaskuläre Insuffizienz</i> • Claudicatio intermittens (Schaufenster Krankheit) • periphere arterielle Verschlusskrankheit • peripheres Kälteempfinden <i>HLT: spezifische vaskuläre Erkrankungen NEC</i> • Hautblässe <i>HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes</i> • diabetischer Fuß <i>HLT: Retinopathien NEC</i> • diabetische Retinopathie • arteriosklerotische Retinopathie • Retinopathie <i>HLT: Strukturveränderungen der Retina</i> • Ablösung der Retina • Makuladegeneration • diabetisches retinales Ödem <i>HLT: Choroidea und Glaskörper Hämorrhagien und vaskuläre Erkrankungen</i> • Glaskörper-Hämorrhagien <i>HLT: Blutungen des Auges und vaskuläre Erkrankungen NEC</i> • vaskuläre Erkrankungen des Auges

Studie	Operationalisierung
	<i>HLT: Veränderungen des Urins</i> • Mikroalbuminurie • Proteinurie <i>HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC</i> • diabetische Nephropathie <i>HLT: Versagen und Funktionseinschränkungen der Niere</i> • chronisches Nierenversagen • Funktionseinschränkungen der Niere <i>HLT: vaskuläre und ischämische Erkrankungen der Niere</i> • Stenose der Nierenarterie Zusammenfassend wurden „Preferred Terms“ aus den genannten „System Organ Classes“ berücksichtigt und diese entsprechend mikro- bzw. makrovaskulärer Morbidität dargestellt: • Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen: SOC Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes , • Nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität: SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere • Nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität: SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes
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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fand keine Verblindung hinsichtlich der aktiven Vergleichsbehandlungen statt, eine Verblindung erfolgte hingegen innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe bezüglich der Dosierung.

Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität feststellbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Ereignisse mit Relevanz für die Erkrankung des Typ 2 Diabetes wurden unabhängig vom Studienarm aus der Liste der TEAE basierend auf der definierten MedDRA Kodierung gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* berücksichtigt und für jeden Behandlungsarm entsprechend analysiert (sofern nicht anders beschrieben), wodurch die Verzerrung abgemildert wurde. In den Behandlungsgruppen gab es darüber hinaus 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 Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295	Insulin glargin°, N = 296			
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis					
26 Wochen	14 (4,8)/14 (4,8)	19 (6,4)	0,73 [0,332; 1,575]; 0,474/ 0,73 [0,330; 1,563]; 0,474	0,74 [0,380; 1,456]; 0,474/ 0,74 [0,378; 1,447]; 0,474	-0,016 [-0,098; 0,064]; 0,492/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,480
52 Wochen	21 (7,2)/18 (6,1)	24 (8,1)	0,88 [0,476; 1,609]; 0,667/ 0,74 [0,391; 1,388]; 0,343	0,88 [0,503; 1,552]; 0,667/ 0,75 [0,417; 1,357]; 0,343	-0,009 [-0,052; 0,033]; 0,784/ -0,020 [-0,061; 0,021]; 0,430
nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen					
26 Wochen	6 (2,1)/5 (1,7)	9 (3,0)	0,67 [0,193; 2,130]; 0,603/ 0,55 [0,143; 1,855]; 0,418	0,67 [0,243; 1,868]; 0,603/ 0,56 [0,189; 1,644]; 0,418	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,615/ -0,013 [-0,094; 0,067]; 0,421
52 Wochen	11 (3,8)/5 (1,7)	10 (3,4)	1,12 [0,423; 2,980]; 0,828/ 0,49 [0,131; 1,609]; 0,295	1,11 [0,479; 2,577]; 0,828/ 0,50 [0,174; 1,450]; 0,295	0,004 [-0,077; 0,084]; 0,981/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,299
nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität					
26 Wochen	14 (4,8)/11 (3,7)	17 (5,7)	0,82 [0,368; 1,815]; 0,713/ 0,64 [0,264; 1,470]; 0,333	0,83 (0,418; 1,656]; 0,713/ 0,65 [0,309; 1,362]; 0,333	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,734/ -0,020 [-0,101; 0,060]; 0,338
52 Wochen	20 (6,8)/14 (4,8)	20 (6,8)	1,01 [0,532; 1,921]; 0,973/ 0,69 [0,315; 1,465]; 0,377	1,01 [0,555; 1,838]; 0,973/ 0,70 [0,362; 1,364]; 0,377	0,001 [-0,040; 0,041]; 1,000/ -0,020 [-0,101; 0,060]; 0,383
nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität					
26 Wochen	0 (0,0)/3 (1,0)	2 (0,7)	0,20 [0,285; Inf]; 0,499/ 1,51 [0,172;18,193]; 0,686	0,14 [0,009; 2,184]; 0,499 [#] / 1,50 [0,258; 8,716]; 0,686 [#]	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,483/ 0,003 [-0,077; 0,084]; 0,997
52 Wochen	1 (0,3)/4 (1,4)	4 (1,4)	0,25 [0,005; 2,551]; 0,373/ 1,00 [0,185; 5,441]; 1,000	0,30 [0,052; 1,753]; 0,373 [#] / 1,00 [0,253; 3,974]; 1,000	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,375/ 0,000 [-0,080; 0,080]; 1,000

	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-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295	Insulin glargin°, N = 296			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
26 Wochen	6 (2,1)/5 (1,7)	9 (3,04)	0,67 [0,193; 2,130]; 0,603/ 0,55 [0,143; 1,855]; 0,418	0,67 [0,243; 1,868]; 0,603/ 0,56 [0,189; 1,644]; 0,418	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,615/ -0,013 [-0,094; 0,067]; 0,421
52 Wochen	11 (3,8)/5 (1,7)	9 (3,04)	1,24 [0,460; 3,451]; 0,657/ 0,55 [0,143; 1,855]; 0,418	1,23 [0,519; 2,935]; 0,657/ 0,56 [0,189; 1,644]; 0,418	0,007 [-0,074; 0,088]; 0,802/ -0,013 [-0,094; 0,067]; 0,421
SOC: Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes					
26 Wochen	0 (0,0)/0 (0,0)	0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
52 Wochen	0 (0,0)/0 (0,0)	1 (0,3)	0,34 [0,052; Inf]; 1,000/ 0,33 [0,052; Inf]; 1,000	0,14 [0,003; 6,890]; 1,000#/ 0,14 [0,003; 6,844]; 1,000	-0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000/ -0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000
SOC: vaskuläre Erkrankungen					
26 Wochen	0 (0,0)/3 (1,0)	2 (0,7)	0,20 [0,285; Inf]; 0,499/ 1,51 [0,172; 18,193]; 0,686	0,14 [0,009; 2,184]; 0,449#/ 1,50 [0,258; 8,716]; 0,686	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,483/ 0,003 [-0,077; 0,084]; 0,997
52 Wochen	1 (0,3)/4 (1,4)	3 (1,0)	0,33 [0,006; 4,200]; 0,624/ 1,34 [0,225; 9,240]; 0,725	0,37 [0,052; 2,638]; 0,624#/ 1,34 [0,302; 5,926]; 0,725	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,623/ 0,003 [-0,077; 0,084]; 0,996
SOC: Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes					
26 Wochen	0 (0,0)/0 (0,0)	0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
52 Wochen	0 (0,0)/0 (0,0)	1 (0,3)	0,34 [0,052; Inf]; 1,000/ n. b.	0,14 [0,003; 6,890]; 1,000#/ n. b.	-0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000/ n. b.
SOC: Erkrankungen des Auges					
26 Wochen	3 (1,0)/1 (0,3)	6 (2,0)	0,50 [0,080; 2,370]; 0,504/ 0,16 [0,004; 1,371]; 0,123	0,51 [0,128; 2,001]; 0,504/ 0,24 [0,053; 1,051]; 0,123	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,512/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,129
52 Wochen	4 (1,4)/2 (0,7)	7 (2,4)	0,57 [0,121; 2,278]; 0,545/ 0,28 [0,028; 1,500]; 0,176	0,58 [0,171; 1,951]; 0,545/ 0,33 [0,087; 1,212]; 0,176	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,554/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,181

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

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295	Insulin glargin°, N = 296			
SOC: Erkrankungen der Niere					
26 Wochen	5 (1,7)/5 (1,7)	2 (0,7)	2,55 [0,413; 26,964]; 0,284/ 2,53 [0,410; 26,777]; 0,286	2,40 [0,542; 10,650]; 0,284#/ 2,39 [0,538; 10,576]; 0,286	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,439/ 0,010 [-0,070; 0,091]; 0,444
52 Wochen	5 (1,7)/7 (2,4)	3 (1,0)	1,70 [0,326; 11,009]; 0,503/ 2,37 [0,535; 14,344]; 0,222	1,68 [0,406; 6,981]; 0,503/ 2,34 [0,611; 8,967]; 0,222	0,007 [-0,074; 0,088]; 0,711/ 0,014 [-0,067; 0,094]; 0,336
° + Insulin lispro (± Metformin) * im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere</i>) # Peto OR ARD: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; HLT: <i>High Level Term</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.100./14.101. ; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.4.9.					

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität:

Nach 26 Wochen trat bei 14 (4,8 %)/14 (4,8 %) Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 19 (6,4 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin mindestens ein vaskuläres (nichtkardial und nichtzerebral) Ereignis auf. Nach 52 Wochen wurde bei 21(7,2 %)/18 (6,1 %) der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und bei 24 (8,1 %) Patienten unter Insulin glarginbehandlung mindestens ein vaskuläres Ereignis dokumentiert.

Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,73 [0,332; 1,575]; 0,474/0,73 [0,330; 1,563]; 0,474/52 Wochen: 0,88 [0,476; 1,609]; 0,667/0,74 [0,391; 1,388]; 0,343). Bei keinem der analysierten *System Organ Classes*, *High Level Terms* oder *Preferred Terms* traten statistisch signifikante Unterschiede auf (Tabelle 4-61).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, welches unter die Gruppierung „Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen“ (Zusammenfassung der Ereignisse aus *SOC Erkrankungen des Nervensystems* und *Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes*) fällt, lag nach 26 Wochen bei sechs (2,1 %)/fünf (1,7 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und bei neun (3,0 %) Patienten unter Insulin glarginbehandlung. Nach 52 Wochen lag die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis „Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen“ im Dulaglutid-Arm 0,75 mg/1,5 mg bei elf (3,8 %)/fünf (1,7 %) und im Insulin glargin-Behandlungsarm bei zehn (3,4 %) Patienten.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, welches unter die Gruppierung „Nichtkardiale, nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität“ (Zusammenfassung der Ereignisse aus *SOC Erkrankungen des Nervensystems*, *Erkrankungen des Auges* und *Erkrankungen der Niere*) fällt, lag nach 26 Wochen bei 14 (4,8 %)/elf (3,7 %) Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 17 (5,4 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin. Nach 52 Wochen hatten in den Dulaglutid Behandlungsgruppen 0,75 mg/1,5 mg 20 (6,8 %)/14 (3,7 %) Patienten und in der Insulin glargin Behandlungsgruppe 20 (6,8 %) Patienten mindestens ein Ereignis „Nichtkardiale, nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität“ berichtet.

Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,82 [0,368; 1,815]; 0,713/0,64 [0,264; 1,470]; 0,333/52 Wochen: 1,01 [0,532; 1,921]; 0,973/0,69 [0,315; 1,465]; 0,377).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, welches unter die Gruppierung „Nichtkardiale, nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität“ (Zusammenfassung der Ereignisse aus SOC *vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes*) fällt, lag nach 26 Wochen bei keinem (0,0 %)/drei (1,0 %) Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei zwei (0,7 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin. Nach 52 Wochen war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis „Nichtkardiale, nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität“ im Dulaglutid-Arm 0,75 mg/1,5 mg auf einen (0,3 %)/vier (1,4 %) gestiegen und im Insulin glargin-Arm auf vier (1,4 %) Patienten.

Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,20 [0,285; Inf]; 0,499/1,51 [0,172; 18,193]; 0,686/52 Wochen: 0,25 [0,005; 2,551]; 0,373/1,00 [0,185; 5,441]; 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 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.3 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 4-62: Operationalisierung von „EQ-5D (The European Quality of Life – 5 Dimensions)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 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, <i>kein Problem, einige oder moderate Probleme</i> und <i>extreme Probleme</i>, die mit ein, zwei oder drei Punkten bewertet werden. Anhand des EQ-5D –Index* (UK/US-Population basierter Index). Anhand des EQ-5D-VAS**
* Die Antworten zu den fünf Dimensionen wurden gemäß der Methode von Dolan <i>et al.</i> 2002 (63) in einen Indexwert (UK/US-Population basierter Index) umgerechnet. ** Über die visuelle Analogskala, EQ-5D-VAS, konnte der Patient seinen Gesundheitsstatus bewerten. Die Patienten schätzten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). 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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D“ 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-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fand keine Verblindung hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungen statt, lediglich die Dosierung innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe war verblindet.

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

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
EQ-5D dimension scores							
Ausgangswert	293/294		296				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme	202 (68,9)/219 (74,5)		221 (74,7)		-	-	-
einige Probleme	87 (29,7)/75 (25,5)		75 (25,3)		-	-	-
schwere Probleme	1 (0,3)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	1 (0,3)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	2 (0,7)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme	275 (93,9)/281 (95,6)		287 (97,0)		-	-	-
einige Probleme	14 (4,8)/10 (3,4)		9 (3,0)		-	-	-
schwere Probleme	2 (0,7)/1 (0,3)		0 (0,0)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/1 (0,3)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	2 (0,7)/1 (0,3)		0 (0,0)		-	-	-

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme	237 (80,9)/242 (82,3)		238 (80,4)		-	-	-
einige Probleme	53 (18,1)/49 (16,7)		57 (19,3)		-	-	-
schwere Probleme	1 (0,3)/1 (0,3)		1 (0,3)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	2 (0,7)/2 (0,7)		0 (0,0)		-	-	-
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme	151 (51,5)/158 (53,7)		156 (52,7)		-	-	-
einige Probleme	129 (44,0)/129 (43,9)		134 (45,3)		-	-	-
schwere Probleme	11 (3,8)/6 (2,0)		6 (2,0)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	2 (0,7)/1 (0,3)		0 (0,0)		-	-	-
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme	205 (70,0)/203 (69,0)		213 (72,0)		-	-	-
einige Probleme	83 (28,3)/85 (28,9)		76 (25,7)		-	-	-
schwere Probleme	3 (1,0)/5 (1,7)		7 (2,4)		-	-	-
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		-	-	-
fehlende Antwort	2 (0,7)/1 (0,3)		0 (0,0)		-	-	-

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
26 Wochen	250/249		244				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme	184 (73,6)/180 (72,3)		166 (68,0)	1,31 [0,888; 1,933]; 0,173/ 1,23 [0,833; 1,804]; 0,302		1,08 [0,966; 1,212]; 0,173/ 1,06 [0,947; 1,193]; 0,302	0,056 [-0,024; 0,136]; 0,207/ 0,043 [-0,038; 0,123]; 0,350
einige Probleme	65 (26,0)/66 (26,5)		77 (31,6)	0,76 [0,515; 1,126]; 0,172/ 0,78 [0,530; 1,155]; 0,217		0,82 [0,623; 1,089]; 0,172/ 0,84 [0,636; 1,108]; 0,217	-0,056 [-0,135; 0,024]; 0,206/ -0,051 [-0,131; 0,030]; 0,256
schwere Probleme	0 (0,0)/2 (0,8)		0 (0,0)	n. b./ 4,94 [0,282; Inf]; 0,499		n. b./ 7,27 [0,453; 116,597]; 0,499 [#]	n. b./ 0,008 [-0,081; 0,097]; 0,488
nicht auswertbare Ant- wort	1 (0,4)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,98; [0,012; 76,917]; 1,000/ 0,33 [0,054; Inf]; 0,495		0,98 [0,061; 15,650]; 1,000 [#] / 0,13 [0,003; 6,683]; 0,495 [#]	-0,000 [-0,089; 0,089]; 1,000/ -0,004 [-0,093; 0,085]; 0,992
fehlende Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 2,95 [0,052; Inf]; 1,000		n. b./ 7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#]	n. b./ 0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme	235 (94,0)/231 (92,8)		227 (93,0)	1,17 [0,572; 2,405]; 0,662/ 0,96 [0,483; 1,912]; 0,910		1,01 [0,965; 1,058]; 0,662/ 1,00 [0,950; 1,047]; 0,910	0,010 [-0,034; 0,053]; 0,800/ -0,003 [-0,048; 0,043]; 1,000
einige Probleme	15 (6,0)/16 (6,4)		15 (6,2)	0,97 [0,466; 2,039]; 0,945/ 1,05 [0,506; 2,170]; 0,899		0,98 [0,488; 1,953]; 0,945/ 1,05 [0,529; 2,067]; 0,899	-0,001 [-0,044; 0,041]; 1,000/ 0,003 [-0,040; 0,046]; 1,000
schwere Probleme	0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,32 [0,054; Inf]; 0,494/ 0,98 [0,012; 77,227]; 1,000		0,13 [0,003; 6,657]; 0,494 [#] / 0,98 [0,061; 15,712]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,093; 0,085]; 0,990/ -0,000 [-0,089; 0,089]; 1,000
nicht auswertbare Ant- wort	0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,32 [0,054; Inf]; 0,494/ 0,33 [0,054; Inf]; 0,495		0,13 [0,003; 6,657]; 0,494 [#] / 0,13 [0,003; 6,683]; 0,495 [#]	-0,004 [-0,093; 0,085]; 0,990/ -0,004 [-0,093; 0,085]; 0,992
fehlende Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 2,95 [0,052; Inf]; 1,000		n. b./ 7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#]	n. b./ 0,004 [-0,085; 0,093]; 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme	197 (78,8)/202 (81,1)		194 (79,5)	0,96 [0,621; 1,479]; 0,846/ 1,11 [0,710; 1,727]; 0,652		0,99 [0,905; 1,085]; 0,846/ 1,02 [0,935; 1,114]; 0,652	-0,007 [-0,079; 0,065]; 0,934/ 0,016 [-0,054; 0,086]; 0,735
einige Probleme	50 (20,0)/43 (17,3)		49 (20,1)	0,99 [0,640; 1,546]; 0,982/ 0,83 [0,528; 1,308]; 0,423		1,00 [0,700; 1,417]; 0,982/ 0,86 [0,594; 1,244]; 0,423	-0,001 [-0,071; 0,070]; 1,000/ -0,028 [-0,097; 0,041]; 0,493
schwere Probleme	3 (1,2)/2 (0,8)		1 (0,4)	2,95 [0,235; 155,567]; 0,624/ 1,97 [0,102; 116,553]; 1,000		2,67 [0,374; 19,066]; 0,624 [#] / 1,91 [0,198; 18,486]; 1,000 [#]	0,008 [-0,081; 0,097]; 0,633/ 0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 2,95 [0,052; Inf]; 1,000		n. b./ 7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#]	n. b./ 0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000
fehlende Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 2,95 [0,052; Inf]; 1,000		n. b./ 7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#]	n. b./ 0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme	130 (52,0)/129 (51,8)		122 (50,0)	1,08 [0,761; 1,542]; 0,657/ 1,08 [0,755; 1,530]; 0,688		1,04 [0,875; 1,236]; 0,657/ 1,04 [0,871; 1,232]; 0,688	0,020 [-0,068; 0,108]; 0,723/ 0,018 [-0,070; 0,106]; 0,756
einige Probleme	113 (45,2)/113 (45,4)		118 (48,4)	0,88 [0,618; 1,254]; 0,481/ 0,89 [0,623; 1,264]; 0,507		0,93 [0,774; 1,128]; 0,481/ 0,94 [0,777; 1,133]; 0,507	-0,032 [-0,120; 0,056]; 0,539/ -0,030 [-0,118; 0,058]; 0,567
schwere Probleme	7 (2,8)/7 (2,8)		4 (1,6)	1,73 [0,432; 8,149]; 0,545/ 1,74 [0,434; 8,183]; 0,544		1,71 [0,506; 5,761]; 0,545/ 1,71 [0,508; 5,784]; 0,544	0,012 [-0,077; 0,100]; 0,569/ 0,012 [-0,077; 0,101]; 0,565
nicht auswertbare Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.		n. b./ n. b.	n. b./ n. b.
fehlende Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.		n. b./ n. b.	n. b./ n. b.

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme	173 (69,2)/175 (70,3)		175 (71,7)	0,89 [0,602; 1,304]; 0,539/ 0,93 [0,632; 1,376]; 0,725		0,96 [0,861; 1,082]; 0,539/ 0,98 [0,875; 1,097]; 0,725	-0,025 [-0,106; 0,055]; 0,606/ -0,014 [-0,094; 0,066]; 0,800
einige Probleme	68 (27,2)/67 (26,9)		62 (25,4)	1,10 [0,735; 1,638]; 0,651/ 1,08 [0,723; 1,615]; 0,705		1,07 [0,797; 1,439]; 0,651/ 1,06 [0,787; 1,425]; 0,705	0,018 [-0,060; 0,096]; 0,727/ 0,015 [-0,063; 0,093]; 0,783
schwere Probleme	9 (3,6)/7 (2,8)		7 (2,9)	1,26 [0,411; 4,063]; 0,801/ 0,98 [0,288; 3,327]; 1,000		1,25 [0,475; 3,316]; 0,801/ 0,98 [0,349; 2,752]; 1,000	0,007 [-0,082; 0,096]; 0,838/ -0,001 [-0,089; 0,088]; 1,000
nicht auswertbare Ant- wort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.		n. b./ n. b.	n. b./ n. b.
fehlende Antwort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.		n. b./ n. b.	n. b./ n. b.
52 Wochen	223/226		231				
Beweglichkeit/Mobilität							
keine Probleme	151 (67,7)/159 (70,4)		155 (67,1)	1,03 [0,694; 1,523]; 0,889/ 1,16 [0,783; 1,729]; 0,453		1,01 [0,888; 1,147]; 0,889/ 1,05 [0,926; 1,187]; 0,453	0,006 [-0,080; 0,092]; 0,969/ 0,033 [-0,052; 0,117]; 0,516
einige Probleme	72 (32,3)/64 (28,3)		76 (32,9)	0,97 [0,657; 1,440]; 0,889/ 0,81 [0,541; 1,201]; 0,288		0,98 [0,753; 1,279]; 0,889/ 0,86 [0,652; 1,136]; 0,288	-0,006 [-0,092; 0,080]; 0,969/ -0,046 [-0,130; 0,039]; 0,337
schwere Probleme	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991
nicht auswertbare Ant- wort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991
fehlende Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen							
keine Probleme	206 (92,4)/209 (92,5)		214 (92,6)	0,96 [0,479; 1,936]; 0,915/ 0,98 [0,486; 1,964]; 0,947		1,00 [0,946; 1,051]; 0,915/ 1,00 [0,948; 1,052]; 0,947	-0,003 [-0,051; 0,046]; 1,000/ -0,002 [-0,050; 0,046]; 1,000
einige Probleme	15 (6,7)/16 (7,1)		16 (6,9)	0,97 [0,467; 2,010]; 0,933/ 1,02 [0,499; 2,100]; 0,949		0,97 [0,492; 1,917]; 0,933/ 1,02 [0,524; 1,994]; 0,949	-0,002 [-0,048; 0,044]; 1,000/ 0,002 [-0,045; 0,048]; 1,000
schwere Probleme	2 (0,9)/0 (0,0)		1 (0,4)	2,08 [0,107; 123,324]; 0,618/ 0,34 [0,051; Inf]; 1,000		2,02 [0,209; 19,566]; 0,618 [#] / 0,14 [0,003; 6,971]; 1,000 [#]	0,005 [-0,088; 0,097]; 0,976/ -0,004 [-0,096; 0,088]; 1,000
nicht auswertbare Ant- wort	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.		n. b./ n. b.	n. b./ n. b.
fehlende Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n.b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		n.b./ 7,55 [0,150;380,805]; 0,495 [#]	n.b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991
Allgemeine Tätigkeiten							
keine Probleme	162 (72,7)/179 (79,2)		177 (76,6)	0,81 [0,530; 1,238]; 0,330/ 1,16 [0,746; 1,809]; 0,506		0,95 [0,851; 1,056]; 0,330/ 1,03 [0,938; 1,140]; 0,506	-0,040 [-0,120; 0,040]; 0,386/ 0,026 [-0,050; 0,102]; 0,581
einige Probleme	59 (26,5)/46 (20,4)		49 (21,2)	1,34 [0,866; 2,062]; 0,189/ 0,95 [0,604; 1,492]; 0,821		1,25 [0,896; 1,737]; 0,189/ 0,96 [0,671; 1,373]; 0,821	0,052 [-0,026; 0,131]; 0,229/ -0,009 [-0,083; 0,066]; 0,912
schwere Probleme	2 (0,9)/0 (0,0)		5 (2,2)	0,41 [0,039; 2,535]; 0,450/ 0,09 [1,204; Inf]; 0,061		0,43 [0,098; 1,932]; 0,450 [#] / 0,14 [0,023; 0,791]; 0,061 [#]	-0,013 [-0,105; 0,080]; 0,475/ -0,022 [-0,114; 0,070]; 0,076
nicht auswertbare Ant- worte	0 (0,0)/0 (0,0)		0 (0,0)	n. b./ n. b.		n. b./ n. b.	n. b./ n. b.
fehlende Antwort	0 (0,0)-/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Schmerzen/körperliche Beschwerden							
keine Probleme	106 (47,5)/114 (50,4)		113(48,9)	0,95 [0,655; 1,367]; 0,768/ 1,06 [0,737; 1,534]; 0,744		0,97 [0,803; 1,176]; 0,768/ 1,03 [0,857; 1,240]; 0,744	-0,014 [-0,106; 0,078]; 0,841/ 0,015 [-0,076; 0,107]; 0,816
einige Probleme	108 (48,4)/106 (46,9)		111 (48,1)	1,02 [0,703; 1,467]; 0,936/ 0,95 [0,661; 1,379]; 0,806		1,01 [0,833; 1,219]; 0,936/ 0,98 [0,805; 1,184]; 0,806	0,004 [-0,088; 0,096]; 1,000/ -0,011 [-0,103; 0,080]; 0,879
schwere Probleme	9 (4,0)/4 (1,8)		6 (2,6)	1,58 [0,491; 5,475]; 0,440/ 0,68 [0,138; 2,896]; 0,751		1,55 [0,562; 4,294]; 0,440/ 0,68 [0,195; 2,383]; 0,751	0,014 [-0,078; 0,107]; 0,552/ -0,008 [-0,101; 0,083]; 0,776
nicht auswertbare Ant- wort	0 (0,0)/1 (0,4)		1 (0,4)	0,34 [0,051; Inf]; 1,000/ 1,02 [0,013; 80,586]; 1,000		0,14 [0,003; 7,065]; 1,000 [#] / 1,02 [0,064; 16,395]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,097; 0,088]; 1,000/ 0,000 [-0,092; 0,092]; 1,000
fehlende Antwort	0 (0,0)/1 (0,4)		0 (0,0)	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991
Angst/Niedergeschlagenheit							
keine Probleme	155 (69,5)/158 (69,9)		162 (70,1)	0,97 [0,650; 1,450]; 0,885/ 0,99 [0,663; 1,477]; 0,959		0,99 [0,878; 1,119]; 0,885/ 1,00 [0,884; 1,124]; 0,958	-0,006 [-0,091; 0,078]; 0,966/ -0,002 [-0,086; 0,082]; 1,000
einige Probleme	62 (27,8)/62 (27,4)		65 (28,1)	0,98 [0,653; 1,482]; 0,936/ 0,97 [0,641; 1,454]; 0,866		0,99 [0,735; 1,327]; 0,936/ 0,97 [0,725; 1,310]; 0,866	-0,003 [-0,086; 0,079]; 1,000/ -0,007 [-0,089; 0,075]; 0,949
schwere Probleme	5 (2,2)/5 (2,2)		3 (1,3)	1,74 [0,334; 11,345]; 0,497/ 1,72 [0,330; 11,191]; 0,500		1,73 [0,418; 7,139]; 0,497/ 1,70 [0,412; 7,045]; 0,500	0,009 [-0,083; 0,102]; 0,684/ 0,009 [-0,083; 0,101]; 0,698
nicht auswertbare Ant- wort	0 (0,0)/0 (0,0)		1 (0,4)	0,34 [0,051; Inf]; 1,000 0,34 [0,051; Inf]; 1,000		0,14 [0,003; 7,065]; 1,000 [#] / 0,14 [0,003; 6,971]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,097; 0,088]; 1,000/ -0,004 [-0,096; 0,088]; 1,000
fehlende Antwort	1 (0,5)/1 (0,4)		0 (0,0)	3,12 [0,055; Inf]; 0,491/ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495		7,66 [0,152; 386,222]; 0,491 [#] / 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	0,004 [-0,088; 0,097]; 0,986/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
° + Insulin lispro (± Metformin)							
LOCF-Analysen							
# Peto OR							
ARD: absolute Risikodifferenz; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.27., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.5.1.1.- 1.5.1.5.							

Tabelle 4-65: 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) ^o , N = 293/295		Insulin glargin ^o , N = 296		
EQ-5D UK population-based Index Score					
Ausgangswert	289/290; 0,81 (0,21)/0,83 (0,19)	-	296; 0,83 (0,19)	-	-
26 Wochen	260/258; 0,81 (0,22)/0,81 (0,23)	256/254; -0,02 (0,01)/-0,03 (0,01)	257; 0,80 (0,21)	257; -0,03 (0,01)	0,01 [-0,02; 0,04]; 0,6029/ -0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9557
52 Wochen	262/260; 0,79 (0,23)/0,79 (0,23)	258/255; -0,04 (0,01)/-0,05 (0,02)	264; 0,79 (0,22)	264; -0,04 (0,01)	-0,00 [-0,04; 0,03]; 0,8212/ -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5631
EQ-5D US population-based Index Score					
Ausgangswert	289/290; 0,85 (0,15)/0,87 (0,14)	-	296; 0,87 (0,14)	-	-
26 Wochen	260/258; 0,85 (0,16)/0,85 (0,16)	256/254;-0,02 (0,01)/-0,02 (0,01)	257; 0,85 (0,15)	257; -0,02 (0,01)	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6007/ 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9610
52 Wochen	262/260; 0,84 (0,16)/0,84 (0,16)	258/255;-0,03 (0,01)/-0,03 (0,01)	264; 0,84 (0,16)	262; -0,02 (0,01)	-0,00 [-0,03; 0,02]; 0,8821/ -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,4768
LOCF-Analysen					
° + Insulin lispro (± Metformin)					
EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle “Summary and Analysis of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ5D)”					

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

Tabelle 4-66: 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296		
EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score					
Ausgangswert	293/293; 76,18 (16,57)/76,93 (15,35)	-	296; 76,77 (15,49)	-	-
26 Wochen	260/261; 75,88 (16,93)/76,22 (15,42)	260/259; -0,96 (1,01)/-1,35 (1,01)	258; 76,83 (15,85)	258; -0,42 (1,00)	-0,53 [-2,81; 1,74]; 0,6460/ -0,93 [-3,21; 1,35]; 0,4240
52 Wochen	263/261; 75,41 (16,85)/77,63 (15,25)	263/259; -2,11 (1,05)/-0,36 (1,05)	265; 77,35 (15,75)	265; -0,54 (1,04)	-1,57 [-3,93; 0,79]; 0,1919/ 0,18 [-2,19; 2,55]; 0,8808
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle “Summary and Analysis of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ5D)”					

EQ-5D:

Beim EQ-5D handelt es sich um ein nicht krankheitsspezifisches Instrument zur Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei werden Einzelfragen aus fünf verschiedenen Bereichen – Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit – beantwortet.

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

Bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich weder anhand der Einzelfragen des EQ-5D noch anhand des EQ-5D Index (UK) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,08 [-2,89; 3,05]; 0,958/0,92 [-2,07; 3,90]; 0,547/52 Wochen: -1,46 [-4,27; 1,35]; 0,307/0,12 [-2,71; 2,95]; 0,933) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-66).

Durch die EQ-5D-VAS bewertet der Patient zudem seinen Gesundheitsstatus. Im diesem Teil schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) (Abschnitt 4.2.5.2).

Auch bezüglich des EQ-5D-VAS zeigten sich weder nach zum Zeitpunkt 26 Wochen noch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-66).

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „APPADL/IW-SP (Ability to Perform Activities of Daily Living/Impact of Weight on Self-Perception)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 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 beispielsweise 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 <i>nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen</i> und 5 <i>keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen</i> bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen und 5 keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter physischer Aktivität vor. Anhand des: • IW-SP Der 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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP“ 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-GBDD, AWARD-4						
APPADL	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch
IW-SP	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i> ; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fand keine Verblindung hinsichtlich der aktiven Vergleichsbehandlungen statt, lediglich die Dosierung innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe war verblindet.

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

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

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - APPADL/IW-SP“ 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296		
APPADL					
Ausgangswert	290/293; 3,65 (0,97)/3,74 (0,92)	-	294; 3,70 (0,88)	-	-
26 Wochen	263/266; 3,62 (1,00)/3,67 (0,96)	260/264; -0,08 (0,04)/-0,07 (0,04)	260; 3,62 (0,89)	258; -0,12 (0,04)	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4316/ 0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3110
52 Wochen	267/268; 3,57 (1,03)/3,66 (0,99)	264/266; -0,15 (0,05)/-0,09 (0,05)	269; 3,56 (0,94)	267; -0,19 (0,05)	0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4557/ 0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0884
IW-SP					
Ausgangswert	291/293; 3,76 (1,14)/3,71 (1,21)	-	295; 3,73 (1,13)	-	-
26 Wochen	265/269; 3,83 (1,14)/3,83 (1,13)	264/267; 0,12 (0,06)/0,20 (0,06)	263; 3,75 (1,14)	262; 0,06 (0,06)	0,06 [-0,07; 0,19]; 0,3500/ 0,14 [0,01; 0,27]; 0,0392
52 Wochen	267/269; 3,77 (1,12)/3,86 (1,13)	266/267; 0,10 (0,06)/0,26 (0,06)	270; 3,67 (1,13)	269; 0,03 (0,06)	0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2970/ 0,23 [0,10; 0,37]; 0,0005
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) APPADL: Ability to Perform Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.29./11.30.; post-hoc Analysen (7) Tabelle „Summary and Analysis of Impact of Weight (IW)“					

APPADL:

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

Bezüglich des APPADL Gesamtwertes konnte für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg nach 26 und 52 Wochen ein numerischer aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4316/0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3110/52 Wochen: 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4557/0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0884).

IW-SP:

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

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid und Insulin glargin konnten nach 26 und 52 Wochen zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gezeigt werden (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,14 [0,01; 0,27]; 0,0392/52 Wochen: 0,92 [-2,07; 3,90]; 0,547/52 Wochen: 0,23 [0,10; 0,37]; 0,0005), Dulaglutid 0,75 mg zeigte nur numerische Unterschiede im Vergleich zu Insulin glargin (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,06 [-0,07; 0,19]; 0,3500/0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2970).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen zur Veränderung des Körpergewichtes und des BMI (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3). Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg war einer Behandlung mit Insulin glargin bezüglich der Veränderung des Körpergewichtes und des BMI zum Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen statistisch signifikant günstiger. Auch die Patientenanteile mit einer Gewichtsreduktion von 3 %, 5 % und 10 % waren statistisch signifikant größer unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.1.3.3 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 4-70: Operationalisierung von „LBSS (Low Blood Sugar Survey)“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen (LOCF ANCOVA) Anhand des LBSS Der LBSS Fragebogen enthält zwei Kategorien, den <i>Behavior Section Score</i> zur Erfassung von Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypo-glykämien und den <i>Worry Section Score</i> zur Erfassung 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; 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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS“ 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-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	hoch
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. LBSS: Low Blood Sugar Survey Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fand keine Verblindung hinsichtlich der aktiven Vergleichsbehandlungen statt, lediglich die Dosierung innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppe war verblindet.

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

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS“ 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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296		
LBSS Behavior Section Score					
Ausgangswert	293/293; 10,40 (9,53)/9,89 (9,48)	-	296; 10,08 (9,67)	-	-
26 Wochen	264/269; 12,93 (10,82)/11,60 (9,51)	264/267; 2,19 (0,59)/1,30 (0,59)	262; 11,83 (9,44)	262; 1,24 (0,60)	0,94 [-0,41; 2,30]; 0,1732/ 0,06 [-1,30; 1,41]; 0,9313
52 Wochen	266/269; 12,02 (10,35)/11,46 (19,68)	266/267; 1,40 (0,60)/1,19 (0,60)	270;12,16 (9,50)	270; 1,62 (0,60)	-0,22 [-1,59; 1,14]; 0,7496/ -0,43 [-1,80; 0,93]; 0,5340
LBSS Worry Section Score					
Ausgangswert	292/293; 10,99 (13,20)/10,09 (11,64)	-	296; 10,94 (12,91)	-	-
26 Wochen	263/268; 12,39 (13,54)/13,06 (13,32)	262/266; 1,11 (0,88)/2,12 (0,88)	263;13,42 (13,71)	263; 2,09 (0,89)	-0,99 [-3,01; 1,03]; 0,3386/ 0,02 [-1,99; 2,03]; 0,9835
52 Wochen	266/269; 12,76 (13,73)/12,12 (12,74)	265/267; 1,23 (0,84)/0,96 (0,84)	270; 13,40 (13,68)	270; 1,71 (0,84)	-0,48 [-2,40; 1,44]; 0,6211/ -0,75 [-2,66; 1,17]; 0,4442
LBSS Gesamt- Score					
Ausgangswert	292/293; 21,42 (19,34)/19,98 (18,56)	-	296; 21,02 (19,29)	-	-
26 Wochen	263/268; 25,34 (22,11)/24,66 (20,22)	262/266; 3,29 (1,28)/3,46 (1,28)	262; 25,10 (19,61)	262; 3,25 (1,28)	0,04 [-2,89; 2,97]; 0,9779/ 0,21 [-2,71; 3,12]; 0,8879
52 Wochen	266/269; 24,79 (22,03)/23,52 (19,72)	265/267; 2,66 (1,25)/2,20 (1,25)	270; 25,55 (20,26)	270; 3,37 (1,25)	-0,72 [-3,56; 2,12]; 0,6203/ -1,17 [-4,01; 1,67]; 0,4184
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.31.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Summary and Analysis of Low Blood Sugar Survey (LBSS)“					

LBSS:

Der *LBSS* Fragebogen wurde speziell für Diabetespatienten konzipiert und erfasst die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Hypoglykämien bzw. durch die Furcht vor Hypoglykämien. Er 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.

Alle Behandlungsgruppen verzeichnen einen Anstieg (Verschlechterung) der Einzel- und des Gesamtwerts im Verlauf der Behandlung, jedoch zeigten sich weder nach 26 noch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-72).

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-4 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 Patientenpräferenzuntersuchung bestätigt zudem die Annahme, dass der Einfluss der anti-diabetischen 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 häufige Unterzuckerungen 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 injektiblen Therapie identifiziert werden, die für den Patienten von besonderer Wichtigkeit sind. Diese Ergebnisse korrespondieren im Wesentlichen mit den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Einfluss des Gewichts auf physische Fähigkeiten im Alltag und auf die Selbstwahrnehmung sowie die Angst vor Hypoglykämien im Rahmen der AWARD-4 Studie und unterstreichen damit auch die Relevanz dieser Parameter für den Patienten (69).

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 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 4–73: Operationalisierung von „Sicherheit/Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie. Anhand der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr. Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose-cut-off Werten klassifiziert: • ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA Guidelines (9)) • < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (EMA Guidelines (10)) <u>Definitionen:</u> <u>Hypoglykämien Gesamt:</u> Hypoglykämien „Gesamt“ errechnet sich aus der Summe aller bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, vermutlich symptomatischen Hypoglykämien und unbestimmten Hypoglykämien (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) <u>Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:</u> Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem 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 aufgrund der Symptomatik 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 während der Schlafenszeit stattfand. <u>Nicht-nächtliche Hypoglykämien:</u> Jegliches Hypoglykämieereignis, das nicht während der Schlafenszeit stattfand. <u>Unbestimmte Hypoglykämien:</u> Ereignis ohne Angaben zu den typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L). <u>Relative Hypoglykämien:</u> Ereignis, während dessen der Patient eines der typischen Symptome berichtete, dieses als Anzeichen einer Hypoglykämie wertete, aber mit Blutglukosewerten > 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder > 54 mg/dL (3 mmol/L). Diese Hypoglykämien sind nicht in die Gesamtrate der Hypoglykämien eingegangen (ausgenommen bei schwerer Symptomatik). <u>Schwere Hypoglykämien:</u> Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon) oder Wiederbelebungsmaßnahmen benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung

Studie	Operationalisierung
	wurde eine neurologische Regeneration, die der Normalisierung des Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde. <u>Schwere Hypoglykämien waren in die folgenden Subkategorien unterteilt:</u> schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten > 70 mg/dL (3,9 mmol/L) schwere Hypoglykämien mit fehlenden Blutglukosewerten Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Anhand der UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE) Dabei wurden folgende UE als SUE eingestuft: • Todesfälle • stationäre Krankenhausaufenthalte • jede lebensbedrohliche Situation • anhaltende oder schwerwiegende Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit • Geburtsfehler/-schaden • jedes UE, das durch den untersuchenden Arzt als schwerwiegend eingestuft wird Anhand der SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten Anhand der Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod Anhand der Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod und Anhand der Anzahl der Todesfälle Anhand der Anzahl der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse Unter unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus/Verabreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind. Darunter fielen: • den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse • das Pankreas betreffende Ereignisse • die Schilddrüse betreffende Ereignisse <u>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> Eine Pankreatitis (akut, chronisch, nicht-spezifiziert) wurde mit drei Methoden festgestellt: • Erhebung pankreatischer unerwünschter Ereignisse • Erhebung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse/starke abdominale Schmerzen • Erhebung der Analytwertwerte/abnorm hohe Werte basierend auf einem Grenzwert $\geq 3 \times \text{ULN}$ Für die Diagnose einer akuten Pankreatitis wurden die folgenden Kriterien festgelegt: • abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen) • Laborwerte Pankreasenzyme $\geq 3 \times \text{ULN}$ oder • Nachweis von typischen Veränderungen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)

Studie	Operationalisierung
	und wurde als SUE mit erfasst. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (82, 83) erhoben. Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerte und schwerwiegende UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (<i>Clinical Event Classification</i> (CEC) Group) beurteilt. <u>Die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:</u> Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst und adjudiziert. Als weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende UE wurden morphologische oder endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht spezifizierte, einschließlich Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle Informationen aus Schilddrüsenbiopsien gesammelt. Des Weiteren galten folgende Grenzwerte: Patienten mit einer Zunahme $\geq 50\%$ des Calcitoninwertes im Vergleich zum Ausgangswert und einem absoluten Calcitoninwert von ≥ 20 pg/mL und ≤ 35 pg/mL mussten die Messung innerhalb eines Monats wiederholen. Bei gleichbleibendem Ergebnis ($< 10\%$ Veränderung) konnte der Patient die Studie fortsetzen, bei einer Zunahme des Wertes um $\geq 10\%$ musste der Patient die Behandlung beenden und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen. Patienten mit einer Zunahme $\geq 50\%$ des Calcitoninwertes im Vergleich zum Ausgangswert und einem absoluten Calcitoninwert von > 35 pg/mL mussten die Behandlung beenden und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen.
ADA: American Diabetes Association; CEC: Clinical Event Classification; CT: Computertomographie; EMA: European Medicines Agency; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); MMRM: Repeated-Measurements Modell; MRT: Magnetresonanztomographie; SMQs: Standardized MedDRA queries; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; U: Units (Einheiten); UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; V: Visite	

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

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

Tabelle 4–74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	hoch	nein*	ja	ja	ja	niedrig
*bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen von Dulaglutid doppelt verblindet. Quelle: Studienbericht (1), Registerbericht (89)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da der Plasmaglukosewert als Kriterium für das Vorliegen von Hypoglykämien messbar und damit frei von Subjektivität erfassbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Dokumentation von Hypoglykämien wurde über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Verschiedene weitere Aspekte mildern das durch das Studiendesign bedingte Verzerrungspotenzial ab. In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Die 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, außer zu Diät und Lebensstil, insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.

Die Kodierung der berichteten unerwünschten Ereignisse erfolgte in allen Studienarmen gleichermaßen anhand einer etablierten Methodik und ist damit frei von Subjektivität. Daher wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Ereignisse, die im Rahmen des Endpunkts Sicherheit/Nebenwirkungen berichtet und systematisch erfasst wurden, wurden unabhängig vom Studienarm unter Verwendung der durch MedDRA festgelegten Terme gemäß *System Organ Class*, *High Level Term* und *Preferred Term* analysiert (sofern nicht anders beschrieben). In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen wurde entsprechend den Protokollvorgaben kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektionstraining auch wiederholt geschult. Dadurch konnte die durch das Studiendesign bedingte Verzerrung weiter abgemildert werden.

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

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Hypoglykämien (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295 (*292/291)		Insulin glargin°, N = 296 (*295)				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
Ausgangswert (V3-V4)							
Gesamt	39 (13,3)/39 (13,2)		40 (13,5)		-	-	-
bestätigte symptomatische	28 (9,6)/30 (10,2)		33 (11,1)		-	-	-
asymptomatische	10 (3,4)/12 (4,1)		9 (3,0)		-	-	-
nächtliche	20 (6,8)/21 (7,1)		18 (6,1)		-	-	-
nicht-nächtliche	27 (9,2)/24 (8,1)		31 (10,5)		-	-	-
schwere					-	-	-
26 Wochen							
Gesamt	211 (72,3)/192 (66,0)		211 (71,5)		1,04 [0,724; 1,486]; 0,843/ 0,77 [0,544; 1,096]; 0,147	1,01 [0,913; 1,118]; 0,843/ 0,92 [0,827; 1,029]; 0,147	0,007 [-0,065; 0,080]; 0,915/ -0,055 [-0,130; 0,019]; 0,174
bestätigte symptomatische	198 (67,8)/173 (59,5)		195 (66,1)		1,08 [0,766; 1,524]; 0,660/ 0,75 [0,537; 1,052]; 0,096	1,03 [0,916; 1,149]; 0,660/ 0,90 [0,794; 1,019]; 0,096	0,017 [-0,059; 0,093]; 0,725/ -0,067 [-0,145; 0,012]; 0,114
asymptomatische	56 (19,2)/52 (17,9)		70 (23,7)		0,76 [0,513; 1,133]; 0,179/ 0,70 [0,468; 1,046]; 0,081	0,81 [0,592; 1,104]; 0,179/ 0,75 [0,547; 1,037]; 0,081	-0,046 [-0,112; 0,021]; 0,214/ -0,059 [-0,124; 0,007]; 0,100
nächtliche	77 (26,4)/78 (26,8)		109 (36,9)		0,61 [0,430; 0,869]; 0,006/ 0,62 [0,440; 0,888]; 0,008	0,71 [0,560; 0,910]; 0,006/ 0,73 [0,570; 0,923]; 0,008	-0,106 [-0,181; -0,031]; 0,008/ -0,101 [-0,176; -0,026]; 0,011
nicht-nächtliche	202 (69,2)/187 (64,3)		202 (68,5)		1,03 [0,729; 1,465]; 0,854/ 0,83 [0,587; 1,167]; 0,280	1,01 [0,906; 1,126]; 0,854/ 0,94 [0,836; 1,053]; 0,280	0,007 [-0,068; 0,082]; 0,924/ -0,042 [-0,119; 0,034]; 0,321
schwere	5 (1,7)/4 (1,4)		9 (3,1)		0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/ 0,44 [0,099; 1,611]; 0,262	0,56 [0,190; 1,655]; 0,418/ 0,45 [0,140; 1,447]; 0,262	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,428/ -0,017 [-0,098; 0,065]; 0,273

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295 (*292/291)		Insulin glargin°, N = 296 (*295)				
52 Wochen							
Gesamt		230 (78,8)/210 (72,2)		219 (74,2)	1,29 [0,878; 1,888]; 0,196/ 0,90 [0,624; 1,297]; 0,571	1,06 [0,970; 1,161]; 0,196/ 0,97 [0,881; 1,072]; 0,571	0,045 [-0,023; 0,114]; 0,231/ -0,021 [-0,092; 0,051]; 0,636
bestätigte symptom- atische		220 (75,3)/198 (68,0)		204 (69,2)	1,36 [0,948; 1,960]; 0,094/ 0,95 [0,670; 1,346]; 0,772	1,09 [0,985; 1,205]; 0,094/ 0,98 [0,882; 1,098]; 0,772	0,062 [-0,010; 0,134]; 0,114/ -0,011 [-0,086; 0,064]; 0,841
asymptomatische		77 (26,4)/64 (22,0)		81 (27,5)	0,95 [0,657; 1,363]; 0,766/ 0,74 [0,511; 1,086]; 0,125	0,96 [0,736; 1,254]; 0,766/ 0,80 [0,602; 1,065]; 0,125	-0,011 [-0,083; 0,061]; 0,838/ -0,055 [-0,124; 0,015]; 0,151
nächtliche		97 (33,2)/96 (33,0)		131 (44,4)	0,62 [0,446; 0,870]; 0,005/ 0,62 [0,441; 0,862]; 0,005	0,75 [0,608; 0,920]; 0,005/ 0,74 [0,604; 0,914]; 0,005	-0,112 [-0,190; -0,034]; 0,007/ -0,114 [-0,192; 0,036]; 0,006
nicht-nächtliche		222 (76,0)/205 (70,4)		210 (71,2)	1,28 [0,888; 1,855]; 0,183/ 0,96 [0,676; 1,378]; 0,844	1,07 [0,969; 1,177]; 0,183/ 0,99 [0,892; 1,098]; 0,844	0,048 [-0,023; 0,120]; 0,216/ -0,007 [-0,081; 0,066]; 0,916
schwere		7 (2,4)/8 (2,8)		14 (4,8)	0,49 [0,166; 1,330]; 0,181/ 0,57 [0,203; 1,477]; 0,277	0,51 [0,207; 1,233]; 0,181/ 0,58 [0,247; 1,360]; 0,277	-0,023 [-0,105; 0,057]; 0,190/ -0,20 [-0,101; 0,062]; 0,292
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)*							
26 Wochen	234		239				
Gesamt		171 (73,08)/150 (66,67)		170 (71,13)	1,10 [0,737; 1,647]; 0,637/ 0,81 [0,548; 1,204]; 0,299	1,03 [0,918; 1,149]; 0,637/ 0,94 [0,829; 1,060]; 0,299	0,019 [-0,061; 0,100]; 0,712/ -0,045 [-0,129; 0,040]; 0,348
bestätigte symptom- atische		161 (68,80)/135 (60,00)		156 (65,27)	1,17 [0,799; 1,723]; 0,414/ 0,80 [0,547; 1,163]; 0,241	1,05 [0,929; 1,196]; 0,414/ 0,92 [0,798; 1,059]; 0,241	0,035 [-0,049; 0,120]; 0,472/ -0,053 [-0,141; 0,035]; 0,281
asymptomatische		43 (18,38)/43 (19,11)		61 (25,52)	0,66 [0,423; 1,021]; 0,061/ 0,69 [0,443; 1,072]; 0,098	0,72 [0,509; 1,018]; 0,061/ 0,75 [0,530; 1,057]; 0,098	-0,071 [-0,146; 0,003]; 0,077/ -0,064 [-0,140; 0,011]; 0,123
nächtliche		58 (24,79)/59 (26,22)		85 (35,56)	0,60 [0,401; 0,889]; 0,011/ 0,64 [0,433; 0,959]; 0,030	0,70 [0,526; 0,923]; 0,011/ 0,74 [0,558; 0,973]; 0,030	-0,108 [-0,190; -0,026]; 0,014/ -0,093 [-0,177; -0,010]; 0,038
nicht-nächtliche		166 (70,94)/148 (65,78)		239 (68,20)	1,14 [0,769; 1,685]; 0,517/ 0,90 [0,608; 1,320]; 0,579	1,04 [0,923; 1,172]; 0,517/ 0,96 [0,849; 1,096]; 0,579	0,027[-0,055; 0,110]; 0,584/ -0,024 [-0,110; 0,061]; 0,648

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295 (*292/291)		Insulin glargin°, N = 296 (*295)				
schwere	4 (1,71)/3 (1,33)		8 (3,35)		0,50 [0,109; 1,908]; 0,382/ 0,39 [0,066; 1,655]; 0,223	0,51 [0,156; 1,284]; 0,382/ 0,40 [0,107; 1,483]; 0,223	-0,016 [-0,107; 0,074]; 0,401/ -0,020 [-0,111; 0,071]; 0,263
52 Wochen							
Gesamt	188 (80,34)/160 (71,11)		176 (73,64)		1,46 [0,950; 2,254]; 0,084/ 0,88 [0,586; 1,324]; 0,542	1,09 [0,988; 1,204]; 0,084/ 0,97 [0,863, 1,081], 0,542	0,067 [-0,009; 0,143]; 0,105/ -0,025 [-0,107; 0,056]; 0,613
bestätigte symptom- atische	179 (76,50)/150 (66,67)		164 (68,62)		1,49 [0,990; 2,237]; 0,055/ 0,91 [0,620; 1,350]; 0,653	1,11 [0,997; 1,246]; 0,055/ 0,97 [0,856; 1,102]; 0,653	0,079 [-0,001; 0,159]; 0,069/ -0,020 [-0,105; 0,066]; 0,726
asymptomatische	60 (35,64)/50 (22,22)		69 (28,87)		0,85 [0,566; 1,274]; 0,430/ 0,70 [0,462; 1,072]; 0,101	0,89 [0,661; 1,193]; 0,430/ 0,77 [0,562; 1,055]; 0,101	-0,032 [-0,112; 0,048]; 0,493/ -0,066 [-0,146; 0,013]; 0,125
nächtliche	75 (32,05)/75 (33,33)		105 (43,93)		0,60 [0,414; 0,876]; 0,008/ 0,64 [0,438; 0,930]; 0,019	0,73 [0,577; 0,923]; 0,008/ 0,76 [0,601; 0,959]; 0,019	-0,119 [-0,206; 0,032]; 0,010/ -0,106 [-0,194; -0,018]; 0,025
nicht-nächtliche	182 (77,78)/158 (70,22)		169 (70,71)		1,45 [0,957; 2,196]; 0,079/ 0,98 [0,655; 1,456]; 0,908	1,10 [0,989; 1,224]; 0,079/ 0,99 [0,883; 1,117]; 0,908	0,071 [-0,008; 0,149]; 0,099/ -0,005 [-0,088; 0,078]; 0,989
schwere	6 (2,56)/7 (3,11)		13 (5,44)		0,46 [0,140; 1,320]; 0,159/ 0,56 [0,185; 1,541]; 0,257	0,47 [0,182; 1,219]; 0,159/ 0,57 [0,232; 1,408]; 0,257	-0,029 [-0,119; 0,061]; 0,174/ -0,023 [-0,114, 0,068], 0,315
° + Insulin lispro (± Metformin)							
ohne Post-Rescue Werte							
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %							
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.193./14.195./14.197./14.200./14.202.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.2.1-1.2.6.							

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

	MW (SD)	MW (SE)	MW (SD)	MW (SE)	Rate** [95 %-KI]*** ; p-Wert [§]
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296		
Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)					
Ausgangswert (V3-V4)					
Gesamt	5,05 (23,39)/4,46 (20,04)	4,51 (1,09)/4,71 (1,19)	6,86 (27,96)	7,59 (1,89)	0,59 [0,31; 1,13]; 0,112/0,62 [0,33; 1,16]; 0,136
bestätigte symptomatische	3,74 (21,56)/2,30 (8,18)	3,25 (0,81)/2,98 (0,83)	5,41 (24,85)	6,07 (1,59)	0,54 [0,27; 1,06]; 0,073/0,49 [0,25; 0,95]; 0,036
asymptomatische	1,12 (8,70)/1,98 (18,14)	0,84 (0,53)/1,51 (0,81)	0,89 (8,16)	0,97 (0,58)	0,86 [0,19; 3,95]; 0,845/1,55 [0,35; 6,79]; 0,562
nächtliche	2,43 (12,57)/1,24 (5,71)	1,74 (0,55)/1,52 (0,50)	1,42 (7,59)	1,42 (0,49)	1,22 [0,52; 2,90]; 0,644/1,07 [0,47; 2,44]; 0,875
nicht-nächtliche	2,63 (15,77)/3,19 (19,09)	2,54 (0,74)/3,08 (0,93)	5,26 (23,50)	5,78 (1,69)	0,44 [0,21; 0,94]; 0,034/0,53 [0,25; 1,13]; 0,100
26 Wochen					
Gesamt	15,75 (23,72)/12,31 (18,47)	11,52 (1,18)/9,22 (0,96)	15,96 (23,74)	11,02 (1,11)	1,05 [0,83; 1,32]; 0,704/0,84 [0,66; 1,06]; 0,134
bestätigte symptomatische	13,21 (21,20)/10,42 (17,21)	9,44 (1,04)/7,26 (0,83)	13,23 (21,71)	8,19 (0,92)	1,15 [0,89; 1,48]; 0,272/0,89 [0,69; 1,14]; 0,353
asymptomatische	1,85 (8,43)/1,19 (4,82)	0,81 (0,20)/0,67 (0,17)	1,62 (5,21)	1,00 (0,23)	0,81 [0,47; 1,40]; 0,448/0,67 [0,39; 1,17]; 0,162
nächtliche	1,64 (6,06)/1,45 (3,75)	0,96 (0,20)/1,02 (0,21)	3,18 (6,47)	2,27 (0,41)	0,42 [0,28; 0,65]; < 0,001/0,45 [0,29; 0,69]; < 0,001
nicht-nächtliche	14,06 (22,01)/10,81 (16,77)	10,44 (1,07)/7,89 (0,83)	12,66 (19,73)	8,49 (0,87)	1,23 [0,97; 1,55]; 0,083/0,93 [0,73; 1,18]; 0,540
52 Wochen					
Gesamt	13,74 (21,09)/11,66 (17,82)	9,77 (0,98)/8,46 (0,86)	14,28 (21,67)	9,37 (0,92)	1,04 [0,83; 1,31]; 0,716/0,90 [0,72; 1,13]; 0,380
bestätigte symptomatische	11,54 (18,62)/10,14 (16,88)	8,06 (0,87)/6,86 (0,75)	12,03 (20,10)	7,11 (0,77)	1,13 [0,89; 1,45]; 0,313/0,97 [0,76; 1,23]; 0,779
asymptomatische	1,63 (7,84)/1,04 (4,34)	0,69 (0,17)/0,58 (0,14)	1,36 (4,24)	0,84 (0,20)	0,81 [0,47; 1,42]; 0,468/0,69 [0,39; 1,20]; 0,187
nächtliche	1,35 (4,06)/1,42 (4,12)	0,79 (0,15)/1,00 (0,19)	2,78 (5,47)	1,99 (0,33)	0,40 [0,27; 0,60]; < 0,001/0,50 [0,34; 0,75]; < 0,001
nicht-nächtliche	12,35 (19,30)/10,20 (16,29)	8,91 (0,91)/7,15 (0,73)	11,43 (18,13)	7,21 (0,73)	1,24 [0,98; 1,56]; 0,071/0,99 [0,79; 1,25]; 0,943
° + Insulin lispro (± Metformin)					

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

	MW (SD)	MW (SE)	MW (SD)	MW (SE)	Rate** [95 %-KI] ^{***} ; p-Wert [§]
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296		
LOCF-Analysen; ohne Post-Rescue Werte					
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V:Visite					
** Rate bezogen auf Dulaglutid 0,75/1,5 mg gegenüber Insulin glargin					
*** 95 % Konfidenzintervall ist das Konfidenzintervall der Rate					
§ p-Werte aus negativ Binomial-Regressions-Modell .					
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.194./14.196./14.198./14.201./14.203.					

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) ^o , N = 293/295 (*292/291)		Insulin glargin ^o , N = 296 (*295)				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
Ausgangswert (V3-V4)							
Gesamt	293/295	88 (30,0)/104 (35,3)	296	95 (32,1)	-	-	-
bestätigte symptomatische		64 (21,8)/72 (24,4)		68 (23,0)	-	-	-
asymptomatische		41 (14,0)/55 (18,6)		45 (15,2)	-	-	-
nächtliche		38 (13,0)/51 (17,3)		40 (13,5)	-	-	-
nicht-nächtliche		78 (26,6)/84 (28,5)		78 (26,4)	-	-	-
schwere					-	-	-
26 Wochen							
Gesamt		258 (88,4)/250 (85,9)		264 (89,5)	0,89 [0,532; 1,493]; 0,661/ 0,72 [0,435; 1,178]; 0,187	0,99 [0,932; 1,045]; 0,661/ 0,96 [0,903; 1,020]; 0,187	-0,011 [-0,062; 0,039]; 0,759/ -0,036 [-0,089; 0,017]; 0,232
bestätigte symptomatische		242 (82,9)/228 (78,4)		243 (82,4)	1,04 [0,676; 1,588]; 0,872/ 0,77 [0,514; 1,166]; 0,220	1,01 [0,934; 1,084]; 0,872/ 0,95 [0,878; 1,031]; 0,220	0,005 [-0,056; 0,066]; 0,958/ -0,040 [-0,104; 0,024]; 0,262
asymptomatische		179 (61,3)/174 (59,8)		198 (67,1)	0,78 [0,553; 1,088]; 0,142/ 0,73 [0,520; 1,021]; 0,066	0,91 [0,809; 1,031]; 0,142/ 0,89 [0,787; 1,008]; 0,066	-0,058 [-0,136; 0,019]; 0,166/ -0,073 [-0,151; 0,005]; 0,079
nächtliche		132 (45,2)/136 (46,7)		181 (61,4)	0,52 [0,374; 0,722]; < 0,001/ 0,55 [0,398; 0,768]; < 0,001	0,74 [0,631; 0,861]; < 0,001/ 0,76 [0,654; 0,887]; < 0,001	-0,162 [-0,241;-0,082]; < 0,001/ -0,146 [-0,226;-0,066]; < 0,001
nicht-nächtliche		255 (87,3)/247 (84,9)		262 (88,8)	0,87 [0,527; 1,431]; 0,579/ 0,71 [0,436; 1,147]; 0,159	0,98 [0,926; 1,044]; 0,579/ 0,96 [0,897; 1,018]; 0,159	-0,015 [-0,067; 0,038]; 0,669/ -0,039 [-0,094; 0,015]; 0,198
schwere		5 (1,7)/4 (1,4)		9 (3,1)	0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/ 0,44 [0,099; 1,611]; 0,262	0,56 [0,190; 1,655]; 0,418/ 0,45 [0,140; 1,447]; 0,262	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,213/ -0,017 [-0,098; 0,065]; 0,273

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295 (*292/291)		Insulin glargin [°] , N = 296 (*295)				
52 Wochen							
Gesamt		263 (90,1)/252 (86,6)		266 (90,2)	0,99 [0,575; 1,700]; 0,967/ 0,70 [0,423; 1,174]; 0,177	1,00 [0,947;1,054]; 0,967/ 0,96 [0,906; 1,019]; 0,177	-0,001 [-0,049; 0,047]; 1,000/ -0,036 [-0,088; 0,016]; 0,222
bestätigte symptomatische		250 (85,6)/235 (80,8)		247 (83,7)	1,16 [0,738; 1,814]; 0,526/ 0,82 [0,533; 1,247]; 0,346	1,02 [0,955; 1,095]; 0,526/ 0,96 [0,894; 1,040]; 0,346	0,019 [-0,039; 0,077]; 0,603/ -0,030 [-0,092; 0,032]; 0,404
asymptomatische		196 (67,1)/191 (65,6)		207 (70,2)	0,87 [0,612; 1,230]; 0,426/ 0,81 [0,574; 1,149]; 0,240	0,96 [0,857; 1,067]; 0,426/ 0,94 [0,837; 1,046]; 0,240	-0,030 [-0,105; 0,045]; 0,480/ -0,045 [-0,121; 0,030]; 0,277
nächtliche		157 (53,8)/158 (54,3)		199 (67,5)	0,56 [0,401; 0,784]; < 0,001/ 0,57 [0,410; 0,801]; 0,001	0,80 [0,698; 0,910]; < 0,001/ 0,80 [0,705; 0,918]; 0,001	-0,137 [-0,215; -0,059]; < 0,001/ -0,132 [-0,210; -0,053]; 0,001
nicht-nächtliche		261 (89,4)/249 (85,6)		264 (89,5)	0,99 [0,584; 1,674]; 0,966/ 0,70 [0,424; 1,142]; 0,150	1,00 [0,945; 1,056]; 0,966/ 0,96 [0,899; 1,017]; 0,150	-0,001 [-0,051; 0,049]; 1,000/ -0,039 [-0,093; 0,014]; 0,189
schwere		7 (2,4)/8 (2,8)		14 (4,8)	0,49 [0,166; 1,330]; 0,181/ 0,57 [0,203; 1,477]; 0,277	0,51 [0,207; 1,233]; 0,181/ 0,58 [0,247; 1,360]; 0,277	-0,023 [-0,105; 0,057]; 0,190/ -0,20 [-0,101; 0,062]; 0,292
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)*							
26 Wochen	234/225		239				
Gesamt		211 (90,17)/193 (85,78)		211 (88,28)	1,22 [0,679; 2,182]; 0,508/ 0,80 [0,465; 1,378]; 0,421	1,02 [0,959; 1,087]; 0,508/ 0,97 [0,906; 1,043]; 0,421	0,019 [-0,037; 0,075]; 0,608/ -0,025 [-0,086; 0,036]; 0,506
bestätigte symptomatische		198 (84,62)/174 (77,33)		198 (82,85)	1,14 [0,698; 1,857]; 0,602/ 0,71 [0,447; 1,118]; 0,137	1,02 [0,943; 1,106]; 0,602/ 0,93 [0,852; 1,023]; 0,137	0,018 [-0,049; 0,084]; 0,691/ -0,055 [-0,128; 0,018]; 0,137
asymptomatische		141 (60,26)/135 (60,00)		154 (64,44)	0,84 [0,577; 1,214]; 0,348/ 0,83 [0,569; 1,206]; 0,325	0,94 [0,813; 1,076]; 0,348/ 0,93 [0,808; 1,074]; 0,325	-0,042 [-0,129; 0,045]; 0,399/ -0,044 [-0,133; 0,044]; 0,374
nächtliche		108 (46,15)/106 (47,11)		145 (60,67)	0,56 [0,386; 0,801]; 0,002/ 0,58 [0,399; 0,835]; 0,003	0,76 [0,641; 0,903]; 0,002/ 0,78 [0,654; 0,922]; 0,003	-0,145 [-0,234; -0,056]; 0,002/ -0,136 [-0,226; -0,046]; 0,005
nicht-nächtliche		209 (89,32)/190 (84,44)		209 (87,45)	1,20 [0,682; 2,110]; 0,526/ 0,78 [0,461; 1,318]; 0,352	1,02 [0,957; 1,090]; 0,526/ 0,97 [0,897; 1,040]; 0,352	0,019 [-0,039; 0,076]; 0,624/ -0,030 [-0,093; 0,033]; 0,425

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

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichsthera- pie				
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295 (*292/291)		Insulin glargin°, N = 296 (*295)				
schwere	4 (1,71)/3 (1,33)		8 (3,35)		0,50 [0,109; 1,908]; 0,382/ 0,39 [0,066; 1,655]; 0,223	0,51 [0,156; 1,673]; 0,382/ 0,40 [0,107; 1,483]; 0,223	-0,016 [-0,107; 0,074]; 0,401/ -0,020 [-0,111; 0,071]; 0,223
52 Wochen	234/225		239				
Gesamt	215 (91,88)/195 (86,67)		212 (88,70)		1,44 [0,778; 2,670]; 0,244/ 0,83 [0,475; 1,442]; 0,504	1,04 [0,976; 1,099]; 0,244/ 0,98 [0,912; 1,046]; 0,504	0,032 [-0,021; ,0085]; 0,312/ -0,020 [-0,080; 0,040]; 0,599
bestätigte symptom- atische	203 (86,75)/181 (80,44)		201 (84,10)		1,24 [0,741; 2,068]; 0,414/ 0,78 [0,482; 1,255]; 0,302	1,03 [0,958; 1,111]; 0,414/ 0,96 [0,879; 1,041]; 0,302	0,027 [-0,037; 0,090]; 0,492/ -0,037 [-0,106; 0,033]; 0,363
asymptomatische	157 (67,09)/145 (64,44)		163 (68,20)		0,95 [0,647; 1,398]; 0,797/ 0,85 [0,575; 1,243]; 0,392	0,98 [0,868; 1,114]; 0,797/ 0,94 [0,830; 1,076]; 0,392	-0,011 [-0,095; 0,073]; 0,874/ -0,038 [-0,124; 0,048]; 0,449
nächtliche	127 (54,27)/125 (55,56)		162 (67,78)		0,56 [0,388; 0,820]; 0,003/ 0,59 [0,407; 0,867]; 0,007	0,80 [0,692; 0,927]; 0,003/ 0,82 [0,708; 0,948]; 0,007	-0,135 [-0,222; -0,048]; 0,004/ -0,122 [-0,210; -0,034]; 0,009
nicht-nächtliche	213 (91,03)/192 (85,33)		210 (87,87)		1,40 [0,774; 2,535]; 0,264/ 0,80 [0,470; 1,373]; 0,423	1,04 [0,974; 1,102]; 0,264/ 0,97 [0,904; 1,043]; 0,423	0,032 [-0,024; 0,087]; 0,333/ -0,025 [-0,087; 0,037]; 0,506
schwere	6 (2,56)/7 (3,11)		13 (5,44)		0,46 [0,140; 1,320]; 0,159/ 0,56 [0,185; 1,541]; 0,257	0,47 [0,182; 1,219]; 0,159/ 0,57 [0,232; 1,408]; 0,257	-0,029 [-0,119; 0,061]; 0,174/ -0,023 [-0,114; 0,068]; 0,315
° + Insulin lispro (± Metformin)							
ohne Post-Rescue Werte							
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %							
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V:Visite							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.12.22./14.144./14.147.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.2.1-1.2.6.							

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr“ (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

	MW (SD)	MW (SE)	MW (SD)	MW (SE)	Rate** [95 %-KI]***; p-Wert [§]
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296		
Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)					
Ausgangswert (V3-V4)					
Gesamt	18,45 (49,72)/19,89 (40,89)	17,59 (2,47)/20,86 (3,06)	21,06 (57,71)	22,80 3,31	0,77 [0,53; 1,12]; 0,174/0,91 [0,63; 1,32]; 0,636
bestätigte symptomatische	12,22 (39,92)/10,88 (26,48)	11,77 (2,01)/12,11 (2,19)	14,47 (51,06)	15,42 (2,68)	0,76 [0,49; 1,20]; 0,240/0,79 [0,50; 1,23]; 0,293
asymptomatische	5,99 (21,89)/8,63 (30,26)	5,33 (1,18)/7,90 (1,75)	5,76 (20,41)	6,30 (1,48)	0,85 [0,47; 1,53]; 0,581/1,25 [0,71; 2,23]; 0,439
nächtliche	5,54 (26,32)/6,03 (18,72)	4,48 (0,96)/6,87 (1,58)	4,35 (14,36)	4,87 (1,13)	0,92 [0,51; 1,67]; 0,784/1,41 [0,80; 2,48]; 0,233
nicht-nächtliche	12,90 (35,51)/13,73 (33,58)	12,84 (2,04)/13,48 (2,18)	16,31 (50,72)	17,24 (2,75)	0,74 [0,49; 1,12]; 0,160/0,78 [0,52; 1,18]; 0,242
26 Wochen					
Gesamt	52,30 (58,29)/43,79 (47,93)	43,68 (3,15)/36,47 (2,62)	63,21 (65,88)	51,33 (3,64)	0,85 [0,72; 1,00]; 0,052/0,71 [0,60; 0,84]; < 0,001
bestätigte symptomatische	38,68 (48,36)/32,33 (40,91)	31,04 (2,58)/25,64 (2,14)	44,39 (54,33)	34,13 (2,82)	0,91 [0,75; 1,10]; 0,324/0,75 [0,62; 0,91]; 0,003
asymptomatische	12,66 (26,09)/10,13 (21,12)	10,10 (1,31)/8,14 (1,04)	16,71 (28,92)	13,07 (1,65)	0,77 [0,58; 1,03]; 0,082/0,62 [0,46; 0,84]; 0,002
nächtliche	4,69 (15,75)/3,68 (7,93)	3,07 (0,47)/2,58 (0,40)	9,16 (15,77)	6,74 (0,93)	0,46 [0,33; 0,63]; < 0,001/0,38 [0,28; 0,53]; < 0,001
nicht-nächtliche	47,42 (54,43)/39,83 (44,61)	39,71 (2,89)/33,27 (2,41)	53,63 (56,93)	43,48 (3,13)	0,91 [0,77; 1,08]; 0,280/0,77 [0,65; 0,90]; 0,002
52 Wochen					
Gesamt	47,42 (54,39)/41,52 (46,51)	39,11 (2,77)/33,70 (2,39)	55,93 (59,46)	44,47 (3,13)	0,88 [0,75; 1,03]; 0,116/0,76 [0,64; 0,89]; < 0,001
bestätigte symptomatische	35,03 (44,94)/30,98 (39,64)	28,37 (2,35)/24,10 (2,00)	39,90 (50,92)	29,49 (2,43)	0,96 [0,80; 1,16]; 0,684/0,82 [0,68; 0,99]; 0,036
asymptomatische	11,56 (24,69)/9,55 (19,52)	8,98 (1,10)/7,47 (0,93)	14,20 (23,19)	11,46 (1,42)	0,78 [0,59; 1,04]; 0,089/0,65 [0,49; 0,87]; 0,003
nächtliche	3,87 (9,99)/3,52 (8,67)	2,66 (0,38)/2,53 (0,37)	7,80 (12,60)	5,83 (0,77)	0,46 [0,33; 0,62]; < 0,001/0,43 [0,32; 0,59]; < 0,001
nicht-nächtliche	43,29 (50,62)/37,75 (43,84)	35,79 (2,58)/30,56 (2,21)	47,78 (51,84)	37,71 (2,72)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,529/0,81 [0,69; 0,96]; 0,012
° + Insulin lispro (± Metformin)					

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

	MW (SD)	MW (SE)	MW (SD)	MW (SE)	Rate** [95 %-KI] ^{***} ; p-Wert [§]
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) ^o , N = 293/295		Insulin glargin ^o , N = 296		
LOCF-Analysen; ohne Post-Rescue Werte					
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite					
** Rate bezogen auf Dulaglutid 0,75/1,5 mg gegenüber Insulin glargin					
*** 95 % Konfidenzintervall ist das Konfidenzintervall der Rate					
§ p-Werte aus negativ Binomial-Regressions-Modell					
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.148./14.150./14.152./14.188./14.190.					

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

52 Wochen	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Todesfälle							
52 Wochen	293/295	1 (0,34)/1 (0,34)	296	3 (1,01)	0,33 [0,006; 4,200]; 0,624/ 0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,052; 2,638]; 0,624 [#] / 0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,623/ -0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618
Todesfälle (Sensitivitätsanalyse)*							
52 Wochen	234/228	1 (0,43)/1 (0,44)	239	2 (0,84)	0,51 [0,009; 9,845]; 1,000/ 0,52 [0,009; 10,105]; 1,000	0,52 [0,054; 5,052]; 1,000 [#] / 0,54 [0,056; 5,187]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,096; 0,086]; 1,000/ -0,004 [-0,095; 0,087]; 1,000
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE							
26 Wochen	293/295	33 (11,3)/14 (4,8)	296	38 (12,8)	0,86 [0,524; 1,417]; 0,557/ 0,34 [0,166; 0,657]; < 0,001	0,88 [0,566; 1,359]; 0,557/ 0,37 [0,205; 0,668]; < 0,001	-0,016 [-0,068; 0,037]; 0,645/ -0,081 [-0,161; -0,001]; < 0,001
52 Wochen	293/295	44 (15,0)/27 (9,2)	296	54 (18,2)	0,79 [0,512; 1,224]; 0,293/ 0,45 [0,276; 0,740]; 0,001	0,82 [0,572; 1,184]; 0,293/ 0,50 [0,325; 0,773]; 0,001	-0,032 [-0,092;0,028]; 0,347/ -0,091 [-0,146; -0,036]; 0,002
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE (Sensitivitätsanalyse)*							
26 Wochen	234/228	26 (11,11)/11 (4,82)	239	29 (12,13)	0,91 [0,515; 1,589]; 0,729/ 0,37 [0,161; 0,782]; 0,005	0,92 [0,557; 1,506]; 0,729/ 0,40 [0,203; 0,777]; 0,005	-0,010 [-0,068; 0,048]; 0,839/ -0,073 [-0,163; 0,018]; 0,008
52 Wochen	234/228	35 (14,96)/24 (10,53)	239	41 (17,15)	0,85 [0,519; 1,389]; 0,515/ 0,57 [0,331; 0,975]; 0,039	0,87 [0,577; 1,318]; 0,515/ 0,61 [0,384; 0,982]; 0,039	-0,022 [-0,088; 0,044]; 0,599/ -0,066 [-0,129; -0,004]; 0,053

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

52 Wochen	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten							
52 Wochen	293/295		296				
PT: Pneumonie	4 (1,4)/1 (0,3)		1 (0,3)		4,08 [0,400; 201,747]; 0,215/ 1,00 [0,013; 79,027]; 1,00	3,38 [0,582; 19,640]; 0,215 [#] / 1,00 [0,063; 16,080]; 1,000 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,363/ 0,00 [-0,080; 0,080]; 1,00
PT: Angina pectoris	0 (0,0)/1 (0,34)		3 (1,0)		0,14 [0,579; Inf]; 0,249/ 0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,14 [0,014; 1,310]; 0,249 [#] / 0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,251/ -0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618
PT: Erkrankungen der Koronararterie	0 (0,0)/1 (0,34)		3 (1,0)		0,14 [0,579; Inf]; 0,249/ 0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,14 [0,014; 1,310]; 0,249 [#] / 0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,251/ -0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618
PT: Synkope	3 (1,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		7,14 [0,591; Inf]; 0,122/ n. b.	7,52 [0,079; 72,542]; 0,122 [#] / n. b.	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,243/ n. b.
PT: Harnwegsinfektionen	3 (1,0)/0 (0,0)		0 (0,0)		7,14 [0,591; Inf]; 0,122/ n. b.	7,52 [0,079; 72,542]; 0,122 [#] / n. b.	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,243/ n. b.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE							
26 Wochen	293/295	216 (73,7)/203 (68,8)	296	178 (60,1)	1,86 [1,312; 2,636]; < 0,001/ 1,46 [1,042; 2,053]; 0,028	1,23 [1,092; 1,376]; < 0,001/ 1,14 [1,014; 1,291]; 0,028	0,136 [0,061; 0,211]; < 0,001/ 0,087 [0,010; 0,164]; 0,034
52 Wochen	293/295	230 (78,5)/217 (73,6)	296	206 (69,6)	1,60 [1,099; 2,316]; 0,014/ 1,22 [0,850; 1,739]; 0,285	1,13 [1,024; 1,242]; 0,014/ 1,06 [0,955; 1,170]; 0,285	0,089 [0,019; 0,159]; 0,018/ 0,040 [-0,033; 0,112]; 0,328
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE (Sensitivitätsanalyse)*							
26 Wochen	234/228	171 (73,08)/156 (68,42)	239	146 (61,09)	1,73 [1,172; 2,550]; 0,006/ 1,38 [0,942; 2,021]; 0,097	1,20 [1,053; 1,359]; 0,006/ 1,12 [0,979; 1,281]; 0,097	0,120 [0,036; 0,204]; 0,007/ 0,073 [-0,013; 0,160]; 0,119
52 Wochen	234/228	183 (78,21)/167 (73,25)	239	168 (70,29)	1,52 [1,000; 2,299]; 0,049/ 1,16 [0,773; 1,732]; 0,479	1,11 [1,000; 1,238]; 0,049/ 1,04 [0,930; 1,168]; 0,479	0,079 [0,001; 0,158]; 0,063/ 0,030 [-0,052; 0,111]; 0,545

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

52 Wochen	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten							
52 Wochen	293/295		296				
PT: Nasopharyngitis	32 (10,9)/20 (6,8)		32 (10,8)		1,01 [0,602; 1,700]; 0,966/ 0,60 [0,335; 1,076]; 0,084	1,01 [0,636; 1,604]; 0,966/ 0,63 [0,367; 1,071]; 0,084	0,001 [-0,049; 0,051]; 1,000/ -0,040 [-0,086; 0,005]; 0,113
PT: Kopfschmerz	26 (8,9)/17 (5,8)		20 (6,8)		1,34 [0,733; 2,465]; 0,338/ 0,84 [0,433; 1,645]; 0,618	1,31 [0,750; 2,299]; 0,338/ 0,85 [0,456; 1,595]; 0,618	0,021 [-0,022; 0,065]; 0,422/ -0,010 [-0,049; 0,029]; 0,742
PT: Influenza	19 (6,5)/15 (5,1)		13 (4,4)		1,51 [0,691; 3,393]; 0,281/ 1,17 [0,507; 2,716]; 0,704	1,48 [0,743; 2,934]; 0,281/ 1,16 [0,561; 2,390]; 0,704	0,021 [-0,060; 0,101]; 0,348/ 0,007 [-0,074; 0,087]; 0,839
PT: Harnwegsinfektionen	17 (5,8)/10 (3,4)		15 (5,1)		1,15 [0,565; 2,356]; 0,694/ 0,66 [0,260; 1,596]; 0,414	1,14 [0,583; 2,249]; 0,694/ 0,67 [0,305; 1,465]; 0,414	0,007 [-0,029; 0,044]; 0,833/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,419
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)	10 (3,4)/27 (9,2)		1 (0,3)		10,42 [1,462; 453,876]; 0,006/ 29,72 [4,813; 1.220,829]; ≤ 0,001	5,34 [1,621; 17,587]; 0,006#/ 7,03 [3,929; 15,001]; < 0,001#	0,031 [-0,050; 0,111]; 0,014/ 0,088 [0,007; 0,168]; < 0,001
PT: Bronchitis	12 (4,1)/8 (2,7)		17 (5,7)		0,70 [0,300; 1,591]; 0,447/ 0,46 [0,168; 1,142]; 0,100	0,71 [0,347; 1,467]; 0,447/ 0,47 [0,207; 1,077]; 0,100	-0,016 [-0,098; 0,064]; 0,463/ -0,030 [-0,111; 0,050]; 0,104
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)	13 (4,4)/8 (2,7)		15 (5,1)		0,87 [0,373; 2,000]; 0,847/ 0,52 [0,189; 1,338]; 0,201	0,88 [0,424; 1,808]; 0,847/ 0,54 [0,230; 1,243]; 0,201	-0,006 [-0,088; 0,074]; 0,868/ -0,024 [-0,104; 0,057]; 0,205
PT: periphere Ödeme	15 (5,1)/7 (2,4)		9 (3,0)		1,72 [0,692; 4,533]; 0,218/ 0,78 [0,242; 2,376]; 0,801	1,68 [0,749; 3,787]; 0,218/ 0,78 [0,295; 2,068]; 0,801	0,021 [-0,060; 0,101]; 0,286/ -0,007 [-0,087; 0,074]; 0,805

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

52 Wochen	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
Abbrüche wegen UE/Tod							
52 Wochen							
Therapieabbrüche	293/295	21 (7,2)/31 (10,5)	296	12 (4,1)	1,83 [0,839; 4,154]; 0,110/ 2,78 [1,351; 6,062]; 0,003	1,77 [0,886; 3,527]; 0,110/ 2,59 [1,358; 4,948]; 0,003	0,031 [-0,050; 0,111]; 0,143/ 0,065 [-0,016; 0,144]; 0,004
Studienabbrüche	293/295	14 (4,8)/21 (7,1)	296	11 (3,7)	1,30 [0,538; 3,222]; 0,547/ 1,99 [0,894; 4,646]; 0,072	1,29 [0,594; 2,785]; 0,547/ 1,92 [0,940; 3,902]; 0,072	0,011 [-0,071; 0,091]; 0,664/ 0,034 [-0,047; 0,114]; 0,100
Abbrüche wegen UE/Tod (Sensitivitätsanalyse)*							
52 Wochen							
Therapieabbrüche	234/228	14 (5,98)/26 (11,40)	239	10 (4,18)	1,46 [0,587; 3,747]; 0,408/ 2,95 [1,333; 7,009]; 0,005	1,43 [0,648; 3,155]; 0,408/ 2,73 [1,345; 5,523]; 0,005	0,018 [-0,073; 0,108]; 0,495/ 0,072 [-0,019; 0,162]; 0,006
Studienabbrüche	234/228	10 (4,27)/18 (7,89)	239	8 (3,35)	1,29 [0,449; 3,830]; 0,638/ 2,48 [0,997; 6,710]; 0,042	1,28 [0,513; 3,178]; 0,638/ 2,36 [1,046; 5,317]; 0,042	0,009 [-0,082; 0,099]; 0,775/ 0,045 [-0,045; 0,136]; 0,052
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI)							
26 Wochen	293/295		296				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis:							
PT: Übelkeit	48 (16,4)/74 (25,1)		7 (2,4)		8,09 [3,542; 21,515]; < 0,001/ 13,82 [6,196; 36,153]; < 0,001	6,93 [3,187; 15,057]; < 0,001/ 10,61 [4,970; 22,638]; < 0,001	0,140 [0,059; 0,219]; < 0,001/ 0,227 [0,147; 0,304]; < 0,001
PT: Diarrhoe	45 (15,4)/49 (16,6)		15 (5,1)		3,40 [1,849; 6,248]; < 0,001/ 3,73 [2,041; 6,821]; < 0,001	3,03 [1,728; 5,314]; < 0,001/ 3,28 [1,881; 5,712]; < 0,001	0,103 [0,055; 0,151]; < 0,001/ 0,115 [0,066; 0,165]; < 0,001
PT: Erbrechen	31 (10,6)/32 (10,9)		4 (1,4)		8,64 [2,988; 34,030]; < 0,001/ 0,88 [3,081; 34,930]; < 0,001	7,83 [2,799; 21,902]; < 0,001/ 8,03 [2,875; 22,414]; < 0,001	0,092 [0,011; 0,172]; < 0,001/ 0,095 [0,014; 0,174]; < 0,001
PT: Ap- petitlosigkeit	18 (6,1)/26 (8,8)		0 (0,00)		39,82 [5,869; Inf]; < 0,001/ 58,31 [8,892; Inf]; < 0,001	7,93 [3,103; 20,241]; < 0,001 [#] / 8,10 [3,693; 17,772]; < 0,001 [#]	0,061 [-0,020,0,141]; < 0,001/ 0,088 [0,007; 0,168]; < 0,001

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

52 Wochen	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
52 Wochen	293/295		296				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis:							
PT: Übelkeit	52 (17,8)/76 (25,76)		10 (3,4)		6,17 [3,012; 13,882]; < 0,001/ 9,93 [4,947; 21,966]; < 0,001	5,25 [2,723; 10,136]; < 0,001/ 7,63 [4,024; 14,452]; < 0,001	0,144 [0,062; 0,223]; < 0,001/ 0,224 [0,144; 0,301]; < 0,001
PT: Diarrhoe	46 (15,7)/49 (16,61)		18 (6,1)		2,88 [1,625; 5,092]; < 0,001/ 3,08 [1,745; 5,422]; < 0,001	2,58 [1,534; 4,344]; < 0,001/ 2,73 [1,631; 4,574]; < 0,001	0,096 [0,046; 0,146]; < 0,001/ 0,105 [0,055; 0,156]; < 0,001
PT: Erbrechen	31 (10,6)/36 (12,20)		5 (1,7)		6,89 [2,595; 22,958]; < 0,001/ 8,09 [3,091; 26,730]; < 0,001	6,26 [2,470; 15,885]; < 0,001/ 7,22 [2,875; 18,154]; < 0,001	0,089 [0,007; 0,168]; < 0,001/ 0,105 [0,024; 0,184]; < 0,001
PT: Ap- petitlosigkeit	18 (6,1)/27 (9,15)		0 (0,0)		39,82 [5,869; Inf]; < 0,001/ 60,74 [9,288; Inf]; < 0,001	7,93 [3,103; 20,241]; < 0,001 [#] 8,13 [3,759; 17,590]; < 0,001 [#]	0,061 [-0,020; 0,141]; < 0,001/ 0,092 [0,011; 0,171]; < 0,001
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI) (Sensitivitätsanalyse)*							
26 Wochen	234/295		239				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis:							
PT: Übelkeit	36 (15,38)/61 (26,75)		6 (2,51)		7,06 [2,857; 20,857]; < 0,001/ 14,18 [5,933; 40,910]; < 0,001	6,13 [2,632; 14,270]; < 0,001/ 10,66 [4,700; 24,166]; < 0,001	0,129 [0,038; 0,218]; < 0,001/ 0,242 [0,153; 0,329]; < 0,001
PT: Diarrhoe	33 (14,10)/38 (16,67)		14 (5,86)		2,64 [1,373; 5,072]; 0,003/ 3,21 [1,691; 6,111]; < 0,001	2,41 [1,323; 4,381]; 0,003/ 2,85 [1,585; 5,109]; < 0,001	0,082 [0,029; 0,136]; 0,004/ 0,108 [0,051; 0,165]; < 0,001
PT: Erbrechen	22 (9,40)/27 (11,84)		3 (1,26)		8,16 [2,393; 43,048]; < 0,001/ 10,57 [3,168; 55,007]; < 0,001	7,49 [2,272; 24,688]; < 0,001/ 9,43 [2,902; 30,669]; < 0,001	0,081 [-0,010; 0,171]; < 0,001/ 0,106 [0,051; 0,196]; < 0,001
PT: Ap- petitlosigkeit	16 (6,84)/23 (10,09)		0 (0,0)		36,17 [5,241; Inf]; < 0,001/ 54,78 [8,240; Inf]; < 0,001	8,07 [2,979; 21,839]; < 0,001 [#] 8,58 [3,714; 19,833]; < 0,001 [#]	0,068 [-0,023; 0,158]; < 0,001/ 0,101 [0,010; 0,191]; < 0,001

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

52 Wochen	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
52 Wochen	293/295		296				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis:							
PT: Übelkeit	40 (17,09)/63 (27,63)		8 (3,35)		5,95 [2,658; 15,035]; < 0,001/ 11,03 [5,063; 27,251]; < 0,001	5,11 [2,443; 10,676]; < 0,001/ 8,25 [4,047; 16,839]; < 0,001	0,137 [0,047; 0,227]; < 0,001/ 0,243 [0,153; 0,329]; < 0,001
PT: Diarrhoe	34 (14,53)/38 (16,67)		16 (6,69)		2,37 [1,269; 4,423]; 0,006/ 2,79 [1,507; 5,158]; < 0,001	2,17 [1,232; 3,823]; 0,006/ 2,49 [1,429; 4,338]; < 0,001	0,078 [0,023; 0,134]; 0,009/ 0,100 [0,042; 0,158]; 0,001
PT: Erbrechen	22 (9,40)/31 (13,60)		4 (1,67)		6,10 [2,019; 24,651]; < 0,001/ 9,24 [3,177; 36,526]; < 0,001	5,62 [1,966; 16,053]; < 0,001/ 8,12 [2,914; 22,650]; < 0,001	0,077 [-0,014; 0,167]; < 0,001/ 0,119 [0,028; 0,209]; < 0,001
PT: Ap- petitlosigkeit	16 (6,84)/24 (10,53)		0 (0,0)		36,17 [5,241; Inf]; < 0,001/ 57,39 [8,664; Inf]; < 0,001	8,07 [2,979; 21,839]; < 0,001 [#] / 8,62 [3,795; 19,599]; < 0,001 [#]	0,068 [-0,023; 0,158]; < 0,001/ 0,105 [0,014; 0,195]; < 0,001
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreas							
52 Wochen							
anerkannte Pankre- atitis	293/295	0 (0,0)/0 (0,0)	296	0 (0,0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schilddrüse							
52 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 Schilddrü- sen-bezogenem UE	293/295	3 (1,0)/6 (2,0)	296	2 (0,7)	1,52 [0,173; 18,318]; 0,685/ 3,05 [0,539; 31,107]; 0,176	1,51 [0,260; 8,776]; 0,685 [#] / 2,76 [0,685; 11,130]; 0,176 [#]	0,003 [-0,077; 0,084]; 0,991/ 0,014 [-0,067; 0,094]; 0,283
° + Insulin lispro (± Metformin)							
# Peto OR							
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %							
ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwie- gendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.10.1./12.3./12.9./12.10./14.101./14.103./14.114.; <i>post-hoc</i> -Analyse (7) DE.1.4.0.-1.4.10.							

Sicherheit/Nebenwirkungen:**Hypoglykämien:**

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend definierten Hypoglykämien und durch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr quantifiziert. Diese Daten wurden jeweils über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen erfasst. Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose *cut-off*-Werten klassifiziert, dabei entspricht der höhere *cut-off* mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) den ADA *Guidelines* (9) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (8) 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*) (9). Der niedrigere *cut-off* mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA 'Note for Guidance' (10) 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.

Hypoglykämie (Gesamt):

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

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

Vor Behandlungsbeginn war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 39 (13,3 %) bzw. 39 (13,2 %) Patienten und Insulin glargin mit 40 (13,5 %) Patienten ähnlich häufig. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat insgesamt bei 72,3/66,0 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 71,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 78,8/72,2 % und 74,2 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf.

Weder zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,04 [0,724; 1,486]; 0,843/0,77 [0,544; 1,096]; 0,147) noch zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,29 [0,878; 1,888]; 0,196/0,90 [0,624; 1,297]; 0,571) trat ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Anzahl Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie auf.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen beläuft sich auf 15,8/12,3 unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und 16 unter Insulin glargin Behandlung. Zum Zeitpunkt 52 Wochen beläuft sich diese Rate auf 13,7/11,7 bzw. 14,3 Ereignisse pro Patient pro Jahr.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr zeigt somit zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,05 [0,83; 1,32]; 0,704/0,84 [0,66; 1,06]; 0,134/52 Wochen: 1,04 [0,83; 1,31]; 0,716/0,90 [0,72; 1,13]; 0,380).

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

Vor Behandlungsbeginn war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 88 (30,0 %) bzw. 104 (35,3 %) Patienten und Insulin glargin mit 95 (32,1 %) Patienten ähnlich hoch. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat insgesamt bei 88,4/85,9 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 89,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 90,1/86,6 % und 90,2 % der Patienten mindestens eine Hypoglykämie auf.

Weder zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,89 [0,532; 1,493]; 0,661/0,72 [0,435; 1,178]; 0,187) noch zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,575; 1,700]; 0,967/0,70 [0,423; 1,174]; 0,177) trat ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie auf.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen beläuft sich auf 52,3/43,8 unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und 63,2 Ereignisse unter Insulin glargin Behandlung. Zum Zeitpunkt 52 Wochen beläuft sich diese Rate auf 47,4/41,5 bzw. 55,9 Ereignisse pro Patient pro Jahr.

Damit war die Hypoglykämierate bei Dulaglutid 1,5 mg sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant niedriger als bei Insulin glargin (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,85 [0,72; 1,00]; 0,052/0,71 [0,60; 0,84]; < 0,001/52 Wochen: 0,88 [0,75; 1,03]; 0,116/0,76 [0,64; 0,89]; < 0,001).

Zusammenfassung Hypoglykämien (Gesamt):

Wurde eine Hypoglykämie anhand des Schwellenwerts von ≤ 70 mg/dL für die Blutglukose definiert, ein Wert, bei dem physiologischerweise die glukosesteigernde Gegenregulation und die adrenerge Reaktion einsetzen, so war die Rate der Gesamthypoglykämien unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant geringer als unter Insulin glargin (beide in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin). Die Beschreibung des Anteils der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie berücksichtigt nicht die mögliche Häufung von Hypoglykämien beim einzelnen Patienten. Rezidivierende Hypoglykämien gelten jedoch als Risikofaktor für eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und damit auch für das Auftreten schwerer Hypoglykämien. Rezidivierende Hypoglykämien werden über die Berechnung der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr abgebildet. Für einen Schwellenwert von 70 mg/dL zeigte sich diese Rate unter der Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin signifikant reduziert. Für den niedrigeren Schwellenwert von < 54 mg/dl waren die Hypoglykämieraten pro Patient pro Jahr unter Dulaglutid zwar auch numerisch geringer, wiesen aber weder bis zum Zeitpunkt 26 noch 52 Wochen signifikante Gruppenunterschiede auf.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Ziele der antihyperglykämischen Therapie, nach Möglichkeiten Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren und Belastungen des Patienten zu vermeiden (3).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

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

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie vor Behandlungsbeginn war in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 28 (9,6 %)/30 (10,2 %) Patienten und Insulin glargin mit 33 (11,1 %) Patienten ähnlich hoch. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 67,8/59,5 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 71,5 % der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 75,3/68,0 % und 69,2 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand nur ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 1,08 [0,766; 1,524]; 0,660/0,75 [0,537; 1,052]; 0,096/52 Wochen: 1,36 [0,948; 1,960]; 0,094/0,95 [0,670; 1,346]; 0,772).

Die Hypoglykämierate pro Patient pro ein Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen beläuft sich auf 13,2/10,4 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 16 unter Insulin glargin und nach 52 Wochen auf 11,5/10,1 bzw. 7,1 Ereignisse.

Die Hypoglykämierate zeigt somit keinen statistisch signifikanten Unterschied (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,15 [0,89; 1,48]; 0,272/0,89 [0,69; 1,14]; 0,353/52 Wochen: 1,13 [0,89; 1,45]; 0,313/0,97 [0,76; 1,23]; 0,779).

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie vor Behandlungsbeginn war in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 64 (21,8 %)/72 (24,4 %) Patienten und Insulin glargin mit 68 (23,0 %) Patienten ähnlich hoch. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 82,9/78,4 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 82,4 % der Patienten der Insulin glargingruppe mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 85,6/80,8 % und 83,7 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 1,04 [0,676; 1,588]; 0,872/0,77 [0,514; 1,166]; 0,220/52 Wochen: 1,16 [0,738; 1,814]; 0,526/0,82 [0,533; 1,247]; 0,346).

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen beläuft sich auf 38,5/32,3 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 44,4 Ereignisse unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen beläuft sich die Hypoglykämierate pro Patienten pro ein Jahr auf 35,0/31 bzw. 39,9 für Dulaglutid (0,75/1,5 mg) bzw. Insulin glargin.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr ist damit für Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,91 [0,75; 1,10]; 0,324/0,75 [0,62; 0,91]; 0,003/52 Wochen: 0,96 [0,80; 1,16]; 0,684/0,82 [0,68; 0,99]; 0,036).

Zusammenfassung bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg war Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL numerisch kleiner. Die pro Patient pro Jahr berechnete Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, basierend auf den Hypoglykämien bis zum Zeitpunkt 26 bzw. 52 Wochen bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines konservativen Blutglukose-Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war die berechnete Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr, die indirekt auch wiederholte Hypoglykämien berücksichtigt, zu beiden Zeitpunkten unter Dulaglutid 1,5 mg um 25 % bzw. 18 % statistisch signifikant niedriger als unter Insulin glargin (Tabelle 4-78).

Jede Minimierung von Nebenwirkungen und Reduktion der Belastung des Patienten durch eine Therapie ist im Sinne der Therapieempfehlungen sinnvoll (3).

Asymptomatische Hypoglykämien:

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

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie vor Beginn der Behandlung war über die drei Behandlungsgruppen mit zehn (3,4 %) bzw. zwölf (4,1 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) und neun (3,0 %) Patienten unter Insulin glargin gleichmäßig verteilt. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 19,2/17,9 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 23,7 % der Insulin glargin Gruppe und zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 26,4/22,0 % und 27,5 % der Patienten mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand nur ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,76 [0,513; 1,133]; 0,179/0,70 [0,468; 1,046]; 0,081/52 Wochen: 0,95 [0,657; 1,363]; 0,766/0,74 [0,511; 1,086]; 0,125).

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen belief sich auf 1,9/1,2 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 1,6 Ereignisse unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen belief sich diese Rate auf 1,6/1 bzw. 1,4 Ereignisse pro Patient pro Jahr.

Zu beiden Zeitpunkten war die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,81 [0,47; 1,40]; 0,448/0,67 [0,39; 1,17]; 0,162/52 Wochen: 0,81 [0,47; 1,42]; 0,468/0,69 [0,39; 1,20]; 0,187).

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie vor Beginn der Behandlung war in allen den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 41 (14,0 %)/55 (18,6 %) Patienten und Insulin glargin mit 45 (15,2 %) Patienten ähnlich hoch. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 61,3/59,8 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 67,1 % der Insulin glargin Gruppe und zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 67,1/65,6 % und 70,2 % der Patienten mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,78 [0,553; 1,088]; 0,142/0,73 [0,520; 1,021]; 0,066/52 Wochen: 0,87 [0,612; 1,230]; 0,426/0,81 [0,574; 1,149]; 0,240).

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen belief sich auf 12,7/10,1 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 16,7 asymptomatische hypoglykämische Ereignisse unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen belief sich die Hypoglykämierate auf 11,6/9,6 bzw. 14,2 Ereignisse pro Patient pro Jahr.

Zu beiden Zeitpunkten ist die Rate asymptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro Jahr für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,77 [0,58; 1,03]; 0,082/0,62 [0,46; 0,84]; 0,002/52 Wochen: 0,78 [0,59; 1,04]; 0,089/0,65 [0,49; 0,87]; 0,003).

Zusammenfassung asymptotische Hypoglykämien:

Besonders vor dem Hintergrund einer reduzierten Wahrnehmung von Hypoglykämien ist die Erfassung von Hypoglykämien über die Blutglukosemessung auch ohne klinische Symptome von besonderer Versorgungsbedeutung.

Unter der Behandlung mit Dulaglutid waren bis zu beiden Zeitpunkten sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL bei numerisch weniger Patienten mindestens eine asymptotische Hypoglykämie aufgetreten als unter Insulin glargin Therapie. Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr (auf der Basis von 26 wie auch von 52 Wochen) zeigte für Dulaglutid 1,5 mg bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL gegenüber Insulin glargin einen numerischen, nicht aber statistisch signifikanten Vorteil. Waren Hypoglykämien dagegen auf der Grundlage eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL definiert, war die Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr) unter Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant geringer als unter Insulin glargin.

Insbesondere für Patienten mit einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung stellt die Entscheidung für einen Blutglukose-Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL, bei dem das Einsetzen der physiologischen Gegenregulation erwartet werden kann, einen konservativen Ansatz dar, der vor allem der Sicherheit des Patienten dient. Unter diesem Gesichtspunkt stellt auch die in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe signifikant verminderte Rate (Ereignis/Patient/Jahr) asymptotischer Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL im Vergleich zu der Insulin glargin Behandlungsgruppe einen Beitrag zur Minimierung von Nebenwirkungen und konsekutiv einer verbesserten Patientensicherheit betrachtet werden.

Nächtliche Hypoglykämien:

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

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

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie war vor Studienbeginn mit 20 (6,8 %) bzw. 21 (7,1 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 18 (6,1 %) Patienten unter Insulin glargin ausgeglichen. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 26,4/26,8 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 36,9 % der Insulin glargin Gruppe mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 33,2/33,0 % und 44,4 % der Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämien auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,61 [0,430; 0,869]; 0,006/0,62 [0,440; 0,888]; 0,008/52 Wochen: 0,62 [0,446; 0,870]; 0,005/0,62 [0,441; 0,862]; 0,005).

Die Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen belief sich auf 1,6/1,5 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 3,27 unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen lag diese Rate bei 1,4/1,4 bzw. 2,8 nächtliche Hypoglykämien pro Patient pro Jahr. Damit sank die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr bei den Patienten, die mit Dulaglutid behandelt wurden mit der Zeit bzw. blieb konstant, wohingegen sie für Patienten der Insulin glargin Gruppe stieg.

Zu beiden Zeitpunkten ist die Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr für Dulaglutid statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,42 [0,28; 0,65]; < 0,001/0,45 [0,29; 0,69]; < 0,001/52 Wochen: 0,40 [0,27; 0,60]; < 0,001/0,50 [0,34; 0,75]; < 0,001).

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie vor Beginn der Behandlung war in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 38 (13,0 %)/51 (17,3 %) Patienten und Insulin glargin mit 40 (13,5 %) Patienten ähnlich. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 45,2/46,7 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 61,4 % der Patienten in der Insulin glargingruppe mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 53,8/54,3 % und 67,5 % mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auf.

Unter der Behandlung mit Dulaglutid (beide Dosierungen) war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie nach 26 und 52 Wochen statistisch signifikant geringer als unter der Behandlung mit Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,52 [0,374; 0,722]; < 0,001/0,55 [0,398; 0,768]; < 0,001/52 Wochen: 0,56 [0,401; 0,784]; < 0,001/0,57 [0,410; 0,801]; 0,001).

Die Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr lag unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen bei 4,7/3,7 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 9,2 unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen belief sich diese Rate auf 3,9/3,5 bzw. 5,8 Ereignisse pro Patient pro Jahr.

Zu beiden Zeitpunkten war die Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr für Dulaglutid statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,46 [0,33; 0,63]; < 0,001/0,38 [0,28; 0,53]; < 0,001/52 Wochen: 0,46 [0,33; 0,62]; < 0,001/0,43 [0,32; 0,59]; < 0,001).

Zusammenfassung nächtliche Hypoglykämien:

Über beide Zeitpunkte, 26 und 52 Wochen, beide Dulaglutid-Dosierungen und beide Blutzucker-Schwellenwerte ($< 54 \text{ mg/dL}$ und $\leq 70 \text{ mg/dL}$) war einerseits der Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie und andererseits die Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr) unter der Behandlung mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin signifikant geringer.

Die NVL sieht das häufige Auftreten nächtlicher Hypoglykämien als „schwere spezielle Stoffwechselentgleisung“ die die Aufnahme in eine fachdiabetologische Abteilung und eine stationärer Versorgung des betroffenen Patienten mit Typ 2 Diabetes erforderlich macht (3). Unter Studienbedingungen wurden im Rahmen nächtlicher Hypoglykämien häufiger Bradykardien sowie atriale und ventrikuläre ektope Erregungen beobachtet als unter euglykämischen Bedingungen, und auch Arrhythmien waren während der nächtlichen Episoden häufiger als bei nicht nächtlichen Hypoglykämien aufgetreten (24).

Die signifikante Reduktion des Anteils von Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie und auch die Reduktion der nächtlichen Hypoglykämierate (Ereignis/Patient/Jahr) unter der Therapie mit Dulaglutid, selbst in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin, im Vergleich zu Insulin glargin kann dazu beitragen, Nebenwirkungen und Belastungen des Patienten durch die Therapie zu minimieren.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

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

Für einen Blutglukose-cut-off Wert $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$)

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie vor Beginn der Behandlung war in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 27 (9,2 %)/24 (8,1 %) Patienten und Insulin glargin mit 31 (10,5 %) Patienten ähnlich. Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 69,2/64,3 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 68,5 % der Patienten in der Insulin glargin Gruppe mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 76,0/70,4 % und 71,2 % der Patienten mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämien auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand kein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 1,03 [0,729; 1,465]; 0,854/0,83 [0,587; 1,167]; 0,280/52 Wochen: 1,28 [0,888; 1,855]; 0,183/0,96 [0,676; 1,378]; 0,844).

Die Hypoglykämierate (nicht nächtliche Hypoglykämien) pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen belief sich auf 14,1/10,8 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 12,7 unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen belief sich diese Rate auf 12,4/10,2 bzw. 11,4 Ereignisse pro Patient pro Jahr.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,44 [0,21; 0,94]; 0,034/0,53 [0,25; 1,13]; 0,100/52 Wochen: 1,23 [0,97; 1,55]; 0,083/0,93 [0,73; 1,18]; 0,540).

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie war vor Beginn der Behandlung in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg mit 78 (26,6 %)/84 (28,5 %) Patienten und Insulin glargin mit 78 (26,4 %) Patienten ähnlich. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 87,3/84,9 % der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und 88,8 % der Patienten der Insulin glargingruppe mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie auf. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 89,4/85,6 % und 89,5 % der Patienten mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,87 [0,527; 1,431]; 0,579/0,71 [0,436; 1,147]; 0,159/52 Wochen: 0,99 [0,584; 1,674]; 0,966/0,70 [0,424; 1,142]; 0,150).

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26 Wochen belief sich auf 47,4/39,8 unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 43,5 unter Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen belief sich die Hypoglykämierate auf 43,3/37,8 bzw. 37,7 nicht-nächtliche Hypoglykämien pro Patient pro Jahr.

Zu beiden Zeitpunkten ist die Rate nicht nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg zu Insulin glargin: [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,91 [0,77; 1,08]; 0,280/0,77 [0,65; 0,90]; 0,002/52 Wochen: 0,95 [0,81; 1,12]; 0,529/0,81 [0,69; 0,96]; 0,012).

Zusammenfassung nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte und die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien (Ereignis/Patient/Jahr) unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL zeigte über 26/52 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war jedoch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikant geringer.

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 und drückt sich in der insgesamt geringen Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämien bzw. der geringen Rate schwerer Hypoglykämien (Ereignis/Patient/Jahr) aus.

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

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

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei fünf (1,7%)/vier (1,4 %) der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und neun (3,1 %) der Patienten in der Insulin glargin Gruppe. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei sieben (2,4%)/acht (2,7 %) und 14 (4,8 %) der Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie auf.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand ein numerischer, jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil für Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/0,44 [0,099; 1,611]; 0,262/52 Wochen: 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181/0,57 [0,203; 1,477]; 0,277).

Analysen zur Rate schwerer Hypoglykämien pro Patient pro Jahr waren wegen der sehr geringen Zahl von Ereignissen nicht möglich.

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

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei fünf (1,7%)/vier (1,4 %) der Patienten in der Dulaglutidgruppe (0,75/1,5 mg) und neun (3,1 %) der Patienten der Insulin glargin Gruppe mindestens eine schwere Hypoglykämie auf. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei sieben (2,4%)/acht (2,7 %) und 14 (4,8 %) mindestens eine schwere Hypoglykämie auf.

Schwere Hypoglykämien unabhängig von Blutglukose-cut-off Werten:

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen waren 15/11 Fälle schwerer Hypoglykämien bei sieben (2,4 %)/10 (3,4 %) Patienten unter Dulaglutidbehandlung (0,75/Dulaglutid 1,5 mg) und 22 Fälle schwerer Hypoglykämien bei 15 (5,1 %) Patienten unter Insulin glargin Behandlung aufgetreten.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten bestand ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin zu Gunsten von Dulaglutid (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert; 26 Wochen: 0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/0,44 [0,099; 1,611]; 0,262/52 Wochen: 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181/0,57 [0,203; 1,477]; 0,277).

Analysen zur Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr waren wegen der sehr geringen Zahl nicht möglich.

Zusammenfassung schwere Hypoglykämien:

In allen drei Behandlungsgruppen zusammen traten während der Studie 48 Fälle schwerer Hypoglykämien auf. Unabhängig vom Blutglukose-cut-off berichteten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 32 Patienten über mindestens eine schwere Hypoglykämie. Die Anzahl der Hypoglykämien in den einzelnen Behandlungsgruppen war für beide Cut-off Werte gleich, allerdings konnte für drei Patienten kein Blutglukosewert für das Ereignis berichtet werden, sodass sich die Gesamtzahl der Patienten basierend auf den o.g. Blutglukose-Schwellenwerten um drei erhöht. Ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich nicht, aber aufgrund der insgesamt geringen Zahl ist die Aussagekraft der statistischen Analyse als begrenzt anzusehen.

Hypoglykämien (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (gesamt, bestätigt symptomatisch, asymptomatisch, nächtlich, nicht-nächtlich, schwer) sind zu den Zeitpunkten 26 sowie 52 Wochen und für einen Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) und ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Todesfälle

Während der Studie (ab Randomisierung bis nach Ende der *Follow-up*-Phase) traten drei Todesfälle unter Insulin glargin Behandlung und je einer unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75/1,5 mg auf. Keiner der Todesfälle wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Die Anzahl der Todesfälle zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,006; 4,200]; 0,624/0,33 [0,006; 4,171]; 0,624).

Todesfälle (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse.

Unter Insulin glargin Behandlung traten zwei Todesfälle auf, und je ein Todesfall unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75/1,5 mg. Die Anzahl der Todesfälle zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,009; 9,845]; 1,000/0,52 [0,009; 10,105]; 1,000).

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Todesfälle sind demnach zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Patienten mit mindestens 1 SUE

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 11,3/4,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) im Vergleich zu 12,8 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, mindestens ein SUE dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 15,0/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg versus 18,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein SUE auf.

Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg war somit zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,86 [0,524; 1,417]; 0,557/0,34 [0,166; 0,657]; $< 0,001$) und auch zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,512; 1,224]; 0,293/0,45 [0,276; 0,740]; 0,001) einer Behandlung mit Insulin glargin gegenüber statistisch signifikant überlegen, wohin gegen Dulaglutid 0,75 mg numerisch überlegen war.

Patienten mit mindestens 1 SUE (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 11,1/4,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) im Vergleich zu 12,1 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, mindestens ein SUE dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 15,0/10,5 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg versus 17,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein SUE auf.

Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg war somit zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,91 [0,515; 1,589]; 0,729/0,37 [0,161; 0,782]; 0,005) und auch zum Zeitpunkt 52 Wochen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,85 [0,519; 1,389]; 0,515/0,57 [0,331; 0,975]; 0,039) im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin statistisch signifikant vorteilhaft, wohingegen der Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber Insulin glargin numerisch war.

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE sind demnach zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten

Nach 52 Wochen traten die PT *Pneumonie*, *Angina pectoris*, *Erkrankungen der Koronararterie*, *Synkope* und *Harnwegsinfektionen* bei mindestens 1 % der Patienten auf. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-79).

Unerwünschte Ereignisse

Patienten mit mindestens 1 UE

Zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 73,7/68,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Vergleich zu 60,1 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, dokumentiert. Zum Zeitpunkt 52 Wochen berichteten 78,5/73,6 % Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) von mindestens einem UE im Vergleich zu 69,6 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant höher in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,86 [1,312; 2,636]; < 0,001/1,46 [1,042; 2,053]; 0,028). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war dieser Unterschied für Dulaglutid nur noch numerisch vorhanden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,60 [1,099; 2,316]; 0,014/1,22 [0,850; 1,739]; 0,285). Die meisten dieser Ereignisse wurden allerdings vom behandelnden Arzt als mild oder moderat eingestuft (mild: 20/30 % versus 20,6 %, moderat: 30,4/40,3 % versus 31,8 %) und deutlich weniger als schwer (18,1/13,2 % versus 17,2%).

Patienten mit mindestens 1 UE (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse weitgehend.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 73,1/68,4 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) im Vergleich zu 61,1 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, mindestens ein UE dokumentiert. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 78,2/73,3 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg versus 70,3 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein UE auf.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen statistisch signifikant höher unter Dulaglutid 0,75 mg als unter Insulin glargin (Dulaglutid 0,75 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,73 [1,172; 2,550]; 0,006/52 Wochen: 1,52 [1,000; 2,299]; 0,049). Unter Dulaglutid 1,5 mg war dieser Behandlungsunterschied zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen numerisch vorhanden, aber nicht statistisch signifikant (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,38 [0,942; 2,021]; 0,097/52 Wochen: 1,16 [0,773; 1,732]; 0,479).

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE sind demnach zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz.

UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten

Nach 52 Wochen traten die PT *Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Influenza, Harnwegsinfektionen, Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Bronchitis, Gelenkschmerzen (Arthralgie)* und *periphere Ödeme* bei mindestens 5 % der Patienten auf, wovon statistisch signifikante Unterschiede lediglich für *Verdauungsstörungen (Dyspepsie)* festgestellt werden konnten.

Verdauungsstörungen (Dyspepsie) traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 3,4/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei 0,3 % der Patienten unter Insulin glargin auf. Wie für einen GLP-1-Rezeptoragonisten typisch, konnten diesbezüglich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Dulaglutid festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 10,42 [1,462; 453,876]; 0,006/29,72 [4,813; 1.220,829]; < 0,001).

Abbrüche wegen UE/TodTherapieabbrüche

Insgesamt kam es bis zum Zeitpunkt 52 Wochen zu 64 (7,2 %) Therapieabbrüchen wegen eines UE/Tod, wobei es sich bei insgesamt drei Patienten, die alle mit Insulin glargin behandelt wurden, um einen Todesfall handelte und bei 61 Patienten um ein sonstiges UE. In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen brachen 7,2 bzw. 10,5 % (0,75 bzw. 1,5 mg) der Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod ab, während es in der Insulin glargin Behandlungsgruppe 4,1 % der Patienten waren.

Damit kam es zu statistisch signifikant weniger Therapieabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 1,5 mg und zu numerisch weniger als unter Dulaglutid 0,75 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,83 [0,839; 4,154]; 0,110/2,78 [1,351; 6,062]; 0,003).

Studienabbrüche

Der Anteil Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod die Studie abbrachen, lag zum Zeitpunkt 52 Wochen insgesamt bei 46 Patienten (5,2 %), 14 bzw. 21 Patienten (4,8/7,1 %) kamen aus den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) und elf Patienten (3,7 %) aus der Insulin glargin Behandlungsgruppe.

Der Gruppenvergleich zeigte keine statistische Signifikanz (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,30 [0,538; 3,222]; 0,547/1,99 [0,894; 4,646]; 0,072).

Abbrüche wegen UE/Tod (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse weitgehend.

Therapieabbrüche

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen kam es bei 6,0/11,4 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei 4,2 % der Patienten unter Insulin glargin zu Therapieabbrüchen wegen eines UE/Tod.

Damit kam es zu statistisch signifikant weniger Therapieabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 1,5 mg und zu numerisch weniger als unter Dulaglutid 0,75 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,46 [0,587; 3,747]; 0,408/2,95 [1,333; 7,009]; 0,005).

Studienabbrüche

Der Anteil Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod die Studie abbrachen, lag zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 4,3/7,9 % unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) und 3,4 % unter Insulin glargin.

Damit kam es zu statistisch signifikant weniger Studienabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 1,5 mg und zu numerisch weniger als unter Dulaglutid 0,75 mg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,29 [0,449; 3,830]; 0,638/2,48 [0,997; 6,710]; 0,042).

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten, die die Therapie bzw. die Studie abbrachen, sind demnach zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergänzend zu den Daten der gesamten unerwünschten Ereignisse wurden auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (aufgrund des Wirkmechanismus oder der Darreichungsform von Dulaglutid) – darunter fielen Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas oder die Schilddrüse betreffen - dargestellt.

Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* ermittelt.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 16,4/25,1 % der Patienten unter (0,75/1,5 mg) Dulaglutid und bei 2,4 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens eine Episode von *Übelkeit*, bei 15,4/16,6 % und 5,1 % Patienten mindestens eine Episode von *Diarrhoe*, bei 10,6/10,9 % und 1,4 % der Patienten mindestens eine Episode von *Erbrechen* und bei 6,1/8,8 % und bei keinem Patienten mindestens eine Episode von *Appetitlosigkeit* auf.

Im Zeitraum von 52 Wochen betrug der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Übelkeit* 17,8/25,8 % bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 3,4 % bei einer Behandlung mit Insulin glargin, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Diarrhoe* 15,7/16,6 % und 6,1 %, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Erbrechen* 10,6/12,2 % und 1,7 % und der Anteil Patienten mit *Appetitlosigkeit* 6,1/9,2 % und kein Patient.

Im Gruppenvergleich konnten zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen bezüglich der den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulin glargin gegenüber Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg festgestellt werden (Tabelle 4-79).

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigte, bestätigte die Ergebnisse.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 15,4/26,8 % der Patienten unter (0,75/1,5 mg) Dulaglutid und bei 2,5 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens eine Episode von *Übelkeit*, bei 14,1/16,7 % und 5,9 % Patienten mindestens eine Episode von *Diarrhoe*, bei 9,4/11,8 % und 1,3 % der Patienten mindestens eine Episode von *Erbrechen* und bei 6,8/10,1 % und bei keinem Patienten mindestens eine Episode von *Appetitlosigkeit* auf.

Im Zeitraum von 52 Wochen war der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Übelkeit* 17,1/27,6 % bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 3,4 % bei einer Behandlung mit Insulin glargin, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Diarrhoe* 14,5/16,8 % und 6,7 %, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Erbrechen* 9,4/13,6 % und 1,7 % und der Anteil Patienten mit *Appetitlosigkeit* 6,8/10,53 % und kein Patient.

Im Gruppenvergleich konnten zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen bezüglich der den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse *Übelkeit*, *Diarrhoe*, *Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulin glargin gegenüber Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg festgestellt werden (Tabelle 4-79).

Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignis (*Übelkeit*, *Diarrhoe*, *Erbrechen* und *Appetitlosigkeit*) sind demnach zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse - Pankreas konnte kein Fall von anerkannter Pankreatitis festgestellt werden.

Die Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse

Es trat bis zum Zeitpunkt 52 Wochen nur bei wenigen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis – Schilddrüse auf, unter Dulaglutid-Behandlung waren es drei (1,0 %)/sechs (2,0 %) Patienten (0,75/1,5 mg) und unter Insulin glargin zwei Patienten (0,7 %).

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,52 [0,173; 18,318]; 0,685/3,05 [0,539; 31,107]; 0,176).

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 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...“ (35).

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann. Die überwiegende Mehrzahl der Subgruppenanalysen für diese Studie war nicht *a priori* geplant, sondern wurde als *post-hoc* Analyse durchgeführt. In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene dieser einzelnen Studie.

Nach den Anforderungen der Verfo wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Erkrankungsdauer ($<$ mediane Dauer, $\geq$ mediane Dauer).

Die Erkrankungsdauer wurde als Annäherung an die Krankheitsschwere bzw. das Krankheitsstadium verwendet.

A priori waren im Studienprotokoll zur Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4) Subgruppenanalysen ausschließlich für die Endpunkte HbA_{1c} und Veränderung des Körpergewichtes für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)
- Ländereffekte (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer ($<$ mediane Dauer, $\geq$ mediane Dauer)
- BMI ($<$ medianer BMI, $\geq$ medianer BMI)
- Metformin-Behandlung (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Insulin (basal, basal und prandial)

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert“

Im Folgenden werden die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert“ vom Ausgangswert bis zu den Zeitpunkten Woche 26 und 52 angegeben:

Tabelle 4–80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert“

		Interaktion p-Wert	
Merkmal	Subgruppen	Woche 26	Woche 52
Studie			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4			
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,902	p = 0,927
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,151°	p = 0,907
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0,130°	p = 0,072°
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, kaukasisch, Sonstige)	p = 0,188°	p = 0,093°
Ländereffekte	(Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,779	p = 0,884
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,033°	p = 0,065°
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,098°	p = 0,016°
Metformin-Behandlung	(Ja, Nein)	p = 0,804	p = 0,310
Vorbehandlung mit Insulin	(basal, basal und prandial Insulin)	p = 0,455	p = 0,325
°: p < 0,2			
BMI: <i>Body-Mass-Index</i>			
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.63.-14.80.			

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht
- Ethnizität
- Abstammung
- Erkrankungsdauer
- Ausgangswert des BMI

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Zeitpunkte, zu welchen der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*		N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295				Insulin glargin[°], N = 296			
	weiblich				weiblich			
Ausgangswert	144/134	8,44 (1,01)/8,47 (1,08)	-		129	8,55 (1,00)	-	-
26 Wochen	137/125	6,76 (0,91)/6,83 (0,96)	-1,68 (0,09)/-1,60 (0,09)		123	7,12 (1,07)	-1,35 (0,09)	-0,32 [-0,55; -0,10]; 0,005/ -0,25 [-0,48; -0,01]; 0,039
	männlich				männlich			
Ausgangswert	147/159	8,36 (1,06)/8,45 (1,08)	-		162	8,51 (1,05)	-	-
26 Wochen	138/148	6,88 (0,96)/6,74 (0,96)	-1,50 (0,09)/-1,67 (0,09)		153	6,96 (1,02)	-1,46 (0,09)	-0,03 [-0,25; 0,18]; 0,751/ -0,21 [-0,42; 0,01]; 0,056
[°] + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.63./14.64.								

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ethnizität: lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung, MW % (SE)*	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung, MW % (SE)*	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
	lateinamerikanische Herkunft			lateinamerikanische Herkunft			
Ausgangswert	100/102	8,33 (0,95)/8,50 (1,12)	-	99	8,46 (1,02)	-	-
26 Wochen	95/94	6,75 (0,85)/6,83 (1,14)	-1,81 (0,15)/-1,76 (0,14)	93	7,18 (1,19)	-1,41 (0,15)	-0,39 [-0,66; -0,13]; 0,004/ -0,35 [-0,62; -0,08]; 0,011
52 Wochen	95/94	6,93 (1,00)/6,97 (1,28)	-1,57 (0,16)/-1,59 (0,16)	93	7,43 (1,43)	-1,12 (0,16)	-0,45 [-0,75; -0,16]; 0,003/ -0,47 [-0,77; -0,17]; 0,002
	nicht lateinamerikanische Herkunft			nicht lateinamerikanische Herkunft			
Ausgangswert	191/191	8,43 (1,07)/8,43 (1,05)	-	192	8,56 (1,03)	-	-
26 Wochen	180/179	6,85 (0,97)/6,75 (0,85)	-1,49 (0,09)/-1,58 (0,09)	183	6,95 (0,96)	-1,43 (0,09)	-0,06 [-0,25; 0,13]; 0,555/ -0,15 [-0,34; 0,04]; 0,123
52 Wochen	180/179	7,06 (1,01)/6,98 (0,96)	-1,36 (0,10)/-1,43 (0,10)	183	7,18 (1,08)	-1,30 (0,10)	-0,06 [-0,27; 0,15]; 0,583/ -0,13 [-0,34; 0,08]; 0,236
[°] + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.69./14.70.							

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Abstammung: indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*		N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)^o, N = 293/295				Insulin glargin^o, N = 296			
	indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas				indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas			
Ausgangswert	13/16	7,91 (0,69)/8,06 (1,08)	-		17	8,15 (0,85)	-	-
26 Wochen	12/12	6,63 (0,87)/6,28 (0,61)	-1,62 (0,30)/-1,96 (0,31)		15	7,07 (1,08)	-1,29 (0,28)	-0,33 [-1,03; 0,38]; 0,361/ -0,67 [-1,38; 0,03]; 0,062
52 Wochen	12/12	6,51 (0,43)/6,33 (0,68)	-1,79 (0,34)/-1,93 (0,34)		15	7,49 (1,54)	-0,94 (0,31)	-0,85 [-1,63; -0,07]; 0,033/ -1,00 [-1,78; -0,21]; 0,012
	asiatisch				asiatisch			
Ausgangswert	12/9	8,51 (0,79)/9,07 (1,01)	-		14	8,71 (0,89)	-	-
26 Wochen	11/9	7,08 (0,94)/6,54 (0,84)	-1,50 (0,38)/-2,25 (0,44)		14	6,79 (1,01)	-1,78 (0,32)	0,27 [-0,47; 1,02]; 0,467/ -0,47 [-1,27; 0,34]; 0,258
52 Wochen	11/9	7,07 (1,41)/6,81 (0,84)	-1,61 (0,42)/-2,13 (0,48)		14	7,01 (1,05)	-1,68 (0,35)	0,06 [-0,76; 0,88]; 0,879/ -0,45 [-1,34; 0,44]; 0,324
	afroamerikanisch				afroamerikanisch			
Ausgangswert	27/32	8,21 (0,83)/8,31 (1,06)	-		26	8,17 (0,85)	-	-
26 Wochen	24/30	6,85 (1,23)/6,79 (0,87)	-1,48 (0,20)/-1,52 (0,19)		25	7,45 (1,46)	-0,82 (0,20)	-0,66 [-1,18; -0,14]; 0,013/ -0,70 [-1,19; -0,20]; 0,006
52 Wochen	24/30	7,13 (0,99)/7,20 (1,18)	-1,22(0,22)/-1,14 (0,20)		25	7,74 (1,65)	-0,55 (0,23)	-0,67 [-1,24; -0,09]; 0,024/ -0,58 [-1,13; -0,03]; 0,037

	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	N	HbA _{1c} MW % (SD)	Veränderung MW % (SE)*	MWD % [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
	Sonstige			Sonstige			
Ausgangswert	6/7	8,77 (1,46)/8,54 (0,63)	-	7	8,70 (0,96)	-	-
26 Wochen	5/6	7,00 (0,95)/6,75 (1,04)	-1,54 (0,42)/-1,56 (0,39)	7	7,60 (0,96)	-0,87 (0,36)	-0,67 [-1,73; 0,40]; 0,220/ -0,69 [-1,70; 0,33]; 0,184
52 Wochen	5/6	7,14 (0,97)/6,72 (0,98)	-1,46 (0,46)/-1,59 (0,43)	7	8,19 (1,82)	-0,32 (0,40)	-1,14 [-2,32; 0,04]; 0,057/ -1,27 [-2,39; -0,15]; 0,027
	kaukasisch			kaukasisch			
Ausgangswert	233/229	8,43 (1,06)/8,48 (1,09)	-	227	8,58 (1,06)	-	-
26 Wochen	223/216	6,81 (0,90)/6,82 (0,99)	-1,57 (0,08)/-1,58 (0,08)	215	6,98 (0,98)	-1,45 (0,08)	-0,12 [-0,29; 0,06]; 0,181/ -0,13 [-0,30; 0,05]; 0,154
52 Wochen	223/216	7,02 (1,01)/6,99 (1,09)	-1,38 (0,08)/-1,43 (0,08)	215	7,18 (1,10)	-1,29 (0,08)	-0,09 [-0,28; 0,10]; 0,361/ -0,14 [-0,33; 0,05]; 0,154
[°] + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.67./14.68.							

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)			< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/142	8,41 (1,01)/8,55 (1,11)	-	137	8,54 (1,01)	-	-
26 Wochen	149/134	6,69 (0,85)/6,82 (0,97)	-1,72 (0,09)/-1,59 (0,09)	131	7,04 (1,10)	-1,39 (0,09)	-0,33 [-0,55; -0,11]; 0,003/ -0,20 [-0,42; 0,02]; 0,081
52 Wochen	149/134	6,90 (1,02)/7,05 (1,13)	-1,55 (0,09)/-1,41 (0,10)	131	7,26 (1,26)	-1,23 (0,10)	-0,32 [-0,57; -0,08]; 0,009/ -0,19 [-0,44; 0,06]; 0,145
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	133/151	8,38 (1,06)/8,37 (1,04)	-	154	8,53 (1,04)	-	-
26 Wochen	126/139	6,96 (1,00)/6,74 (0,95)	-1,42 (0,09)/-1,67 (0,09)	145	7,03 (0,99)	-1,42 (0,09)	0,01 [-0,22; 0,23]; 0,948/ -0,25 [-0,46; -0,03]; 0,026
52 Wochen	126/139	7,16 (0,97)/6,91 (1,03)	-1,27 (0,10)/-1,54 (0,10)	145	7,26 (1,18)	-1,23 (0,10)	-0,04 [-0,29; 0,21]; 0,754/ -0,31 [-0,55; -0,07]; 0,013
[°] + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.73./14.74.							

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ausgangswert des BMI: < medianer BMI (31,9 kg/m²), ≥ medianer BMI (31,9 kg/m²)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	< medianer BMI (31,9 kg/m ²)			< medianer BMI (31,9 kg/m ²)			
Ausgangswert	132/156	8,34 (1,04)/8,45 (1,01)	-	148	8,45 (0,96)	-	-
26 Wochen	125/142	6,74 (0,77)/6,84 (1,02)	-1,65 (0,09)/-1,58 (0,09)	138	7,10 (1,04)	-1,31 (0,09)	-0,35 [-0,57; -0,12]; 0,003/ -0,27 [-0,49; -0,06]; 0,014
52 Wochen	125/142	6,93 (0,89)/7,00 (1,09)	-1,51 (0,10)/-1,46 (0,10)	138	7,39 (1,31)	-1,05 (0,10)	-0,45 [-0,70; -0,20]; < 0,001/ -0,40 [-0,65; -0,16]; 0,001
	≥ medianer BMI (31,9 kg/m ²)			≥ medianer BMI (31,9 kg/m ²)			
Ausgangswert	159/137	8,44 (1,03)/8,47 (1,16)	-	143	8,62 (1,09)	-	-
26 Wochen	150/131	6,88 (1,05)/6,71 (0,89)	-1,53 (0,09)/-1,70 (0,09)	138	6,97 (1,05)	-1,52 (0,09)	-0,01 [-0,23; 0,20]; 0,920/ -0,18 [-0,40; 0,05]; 0,119
52 Wochen	150/131	7,09 (1,10)/6,95 (1,08)	-1,36 (0,10)/-1,51 (0,10)	138	7,14 (1,11)	-1,41 (0,10)	0,05 [-0,19; 0,29]; 0,661/ -0,10 [-0,34; 0,15]; 0,446
[°] + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.75./14.76.							

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert – Subgruppen (Effektmodifikation):Geschlecht

Zum Zeitpunkt 26 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,151$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes, wobei diese bei den weiblichen Studienteilnehmern statistisch signifikant stärker war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes, wobei diese bei den weiblichen Studienteilnehmern statistisch signifikant stärker war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

Ethnizität

Für die Zeitpunkte 26 Wochen ($p = 0,130$) und 52 Wochen ($p = 0,072$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Ethnizität.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei Studienteilnehmern lateinamerikanischer sowie nicht lateinamerikanischer Herkunft eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes, wobei diese bei den Studienteilnehmern lateinamerikanischer Herkunft statistisch signifikant stärker war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei Studienteilnehmern lateinamerikanischer sowie nicht lateinamerikanischer Herkunft eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes, wobei diese bei den Studienteilnehmern lateinamerikanischer Herkunft statistisch signifikant stärker war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

Abstammung

Zu den Zeitpunkten 26 Wochen ($p = 0,188$) und 52 Wochen ($p = 0,093$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Abstammung.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei Studienteilnehmern asiatischer Abstammung eine geringfügigere Reduktion des HbA_{1c} -Wertes als die Behandlung durch Insulin glargin. Dulaglutid 0,75 mg zeigte hingegen bei Studienteilnehmern aller weiteren Abstammungen eine stärkere Reduktion des HbA_{1c} -Wertes als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei der Betrachtung verschiedener Abstammung jeweils eine stärkere Reduktion des HbA_{1c} -Wertes als Insulin glargin.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den verschiedenen Gruppen lassen sich keine validen Aussagen zur Effektmodifikation durch die Abstammung treffen.

Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 26 Wochen ($p = 0,033$) und 52 Wochen ($p = 0,065$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) nach 26 Wochen eine vergleichbare Reduktion des HbA_{1c} -Wertes, wie Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des HbA_{1c} -Wertes als Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Dulaglutid 0,75 mg zeigte in beiden Gruppen eine stärkere Reduktion des HbA_{1c} -Wertes als Insulin glargin, wobei der Effekt in der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant war.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Dulaglutid 1,5 mg zeigte nach 26 und 52 Wochen sowohl bei der Betrachtung der Patientengruppe mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes als Insulin glargin, wobei der Effekt in der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant war.

Der beobachtete Effekt unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg in der Gruppe der Patienten mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) zum Zeitpunkt 26 Wochen war nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

Ausgangswert des BMI

Zum Zeitpunkt 26 Wochen ($p = 0,098$) und 52 Wochen ($p = 0,016$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Ausgangswert des BMI.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einem Ausgangswert des BMI $<$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$), als auch $\geq$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) nach 26 Wochen eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes als Insulin glargin, wobei der Effekt bei einem Ausgangswert des BMI $<$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) statistisch signifikant war. Nach 52 Wochen waren die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei einem Ausgangswert des BMI $<$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes als Insulin glargin und bei einem Ausgangswert des BMI $\geq$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) eine geringere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einem Ausgangswert des BMI $<$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$), als auch $\geq$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) nach 26 und 52 Wochen eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes als Insulin glargin, wobei der Effekt bei einem Ausgangswert des BMI $<$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) statistisch signifikant war.

Der beobachtete Effekt unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg in der Gruppe der Patienten mit einem Ausgangswert des BMI $\geq$ medianer BMI ($31,9 \text{ kg/m}^2$) zum Zeitpunkt 52 Wochen war nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“ zu Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–86: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,917
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,601
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,091°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	149/134	95 (63,76)/77 (57,46)	134	69 (51,49)	1,66 [1,03; 2,67]; 0,037/ 1,27 [0,79; 2,06]; 0,326	1,24 [1,01; 1,52]; 0,037/ 1,12 [0,90; 1,39]; 0,326	0,123 [0,01; 0,24]; 0,049/ 0,060 [-0,06; 0,18]; 0,391
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)		≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	128/141	61 (47,66)/84 (59,57)	146	69 (47,26)	1,02 [0,63; 1,63]; 0,948/ 1,64 [1,03; 2,63]; 0,037	1,01 [0,79; 1,29]; 0,948/ 1,26 [1,01; 1,57]; 0,037	0,004 [-0,12; 0,12]; 1,000/ 0,123 [0,01; 0,24]; 0,049
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.5.1.3							

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % - Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,091$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg erreichte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) ein größerer Patientenanteil einen HbA_{1c}-Wert $< 7 \%$, wobei der Effekt für die Patientengruppe mit einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant war.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Unter Dulaglutid 1,5 mg erreichte nach 52 Wochen sowohl bei der Betrachtung der Patientengruppe mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) ein größerer Patientenanteil einen HbA_{1c}-Wert $< 7 \%$, wobei der Effekt für die Patientengruppe mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant war.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %“ zu Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–88: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,580
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,997
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,207
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert - Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“

Im Folgenden werden die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert - Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ zu Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–89: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert - Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 1,000
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,276
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,637
BMI: <i>Body-Mass-Index</i>		
Quelle: <i>post-hoc</i> -Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein Interaktion wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien“ seit der letzten Visite bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–90: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,623
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,291
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,293
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien“ seit der letzten Visite bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–91: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,855
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,490
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,272
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“ seit der letzten Visite bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–92: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,103°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,854
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,139°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter
- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	207/206	42 (20,29)/35 (16,99)	194	9 (4,64)	5,23 [2,408; 12,560]; <0,001/ 4,21 [1,906; 10,220]; <0,001	4,37 [2,118; 8,744]; <0,001/ 3,66 [1,808; 7,418]; <0,001	0,157 [0,059; 0,252]; <0,001/ 0,124 [0,025; 0,220]; <0,001
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	70/69	10 (14,29)/19 (27,54)	86	5 (5,81)	2,70 [0,877; 8,310]; 0,074/ 6,16 [2,162; 17,527]; <0,001	2,46 [0,881; 6,856]; 0,074/ 4,74 [1,863; 12,038]; <0,001	0,085 [-0,011; 0,180]; 0,130/ 0,217 [0,101; 0,334]; <0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.5.5.2							

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	149/134	31 (20,81)/24 (17,91)	134	10 (7,46)	3,26 [1,530; 6,938], 0,001/ 2,71 [1,239; 5,908]; 0,010	2,79 [1,422; 5,467]; 0,001/ 2,40 [1,194; 4,822]; 0,010	0,133 [0,055; 0,212], 0,003/ 0,104 [0,026; 0,183], 0,017
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)		≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	128/141	21 (16,41)/30 (21,28)	146	4 (2,74)	6,97 [2,245; 28,557], <0,001/ 9,59 [3,223; 38,332]; <0,001	5,99 [2,111; 16,986]; <0,001/ 7,77 [2,808; 21,478]; <0,001	0,137 [0,018; 0,252]; <0,001/ 0,185 [0,069; 0,298]; <0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.5.5.3							

Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,103^\circ$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre einen größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien, wobei dieser Anteil bei den Studienteilnehmern < 65 Jahre statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Alter auszugehen.

Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,139^\circ$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Behandlungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre) einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Behandlungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre) einen statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und nächtliche oder schwere Hypoglykämien als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“ seit der letzten Visite bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–95: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,755
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,718
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,162°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 3 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	149/134	14 (9,40)/14 (10,45)	134	5 (3,73)	2,68 [0,876; 9,736]; 0,062/ 3,01 [0,983; 10,965]; 0,054	2,52 [0,932; 6,805]; 0,062/ 2,80 [1,038; 7,555]; 0,054	0,057 [-0,060; 0,172]; 0,096/ 0,067 [-0,056; 0,189]; 0,057
	$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	128/141	14 (10,94)/25 (17,73)	146	2 (1,37)	8,84 [1,956; 81,204]; 0,001/ 15,52 [3,713; 136,922]; <0,001	7,98 [1,850; 34,465]; 0,001/ 12,94 [3,124; 53,631]; <0,001	0,096 [-0,023; 0,212]; 0,002/ 0,164 [0,047; 0,277]; <0,001
° + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE 2.6.7.2.5.6.3							

Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion $\geq$ 3 % – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,162$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Behandlungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion $\geq$ 3 %, wobei der Anteil bei einer Behandlungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Behandlungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion $\geq$ 3 %, wobei der Anteil bei einer Behandlungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 %“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einer Gewichtsreduktion ≥ 5 %“ seit der letzten Visite bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–97: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – Composite Endpoints: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 %“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 1,00
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,749
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,043°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion $\geq$ 5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	149/134	9 (6,04)/6 (4,48)	134	3 (2,24)	2,81 [0,679; 16,411]; 0,144/ 2,05 [0,425; 12,884]; 0,500	2,70 [0,746; 9,759], 0,144/ 2,00 [0,511; 7,832]; 0,500	0,038 [-0,079; 0,154]; 0,197/ 0,022 [-0,101; 0,145]; 0,498
	$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	128/141	6 (4,69)/14 (9,93)	146	0 (0,00)	15,55 [1,806; Inf]; 0,010/ 33,32 [4,695; Inf]; <0,001	8,85 [1,754; 44,666]; 0,010 [#] / 8,43 [2,886; 24,652]; <0,001 [#]	0,047 [-0,072; 0,165]; 0,026/ 0,099 [-0,018; 0,213]; <0,001
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) [#] Peto's Odds Ratio ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.5.7.3							

Blutglukosekontrolle HbA_{1c} – *Composite Endpoints*: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 % – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,043$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Behandlungsdauer ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 %, wobei der Anteil bei einer Behandlungsdauer ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Behandlungsdauer ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und einem Gewichtsreduktion ≥ 5 %, wobei der Anteil bei einer Behandlungsdauer ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“

Im Folgenden werden die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht der Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4 für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 angegeben:

Tabelle 4–99: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes“

		Interaktion p-Wert	
Merkmal	Subgruppen	Woche 26	Woche 52
Studie			
H9X-MC-GBDD, AWARD-4			
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,951	p = 0,676
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,171°	p = 0,161°
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0,858	p = 0,871
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)	p = 0,687	p = 0,712
Ländereffekte	(Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,733	p = 0,123°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,100°	p = 0,153°
Ausgangswert des BMI	(< medianer BMI, ≥ medianer BMI)	p = 0,389	p = 0,409
Metformin-Behandlung	(Ja, Nein)	p = 0,934	p = 0,295
Vorbehandlung mit Insulin	(basal, basal und prandial Insulin)	p = 0,439	p = 0,360
°: p < 0,2			
BMI: <i>Body-Mass-Index</i>			
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.82.-14.99.			

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht
- Ländereffekte
- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich/männlich

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295				Insulin glargin[°], N = 296			
	weiblich				weiblich			
Ausgangswert	145/135	86,02 (16,23)/83,34 (16,58)	-		131	83,73 (17,01)	-	-
26 Wochen	143/129	86,32 (17,29)/82,54 (16,62)	-0,33 (0,36)/-1,63 (0,38)		131	86,29 (17,41)	2,20 (0,37)	-2,53 [-3,42; -1,64]; < 0,001/ -3,83 [-4,74; -2,91]; < 0,001
52 Wochen	143/129	87,01 (17,61)/83,05 (16,90)	0,21 (0,44)/-1,24 (0,47)		131	87,02 (17,50)	2,76 (0,46)	-2,55 [-3,65; -1,45]; < 0,001/ -4,01 [-5,14; -2,88]; < 0,001
	männlich				männlich			
Ausgangswert	148/160	97,25 (18,02)/97,46 (17,07)	-		165	96,33 (18,46)	-	-
26 Wochen	146/157	98,25 (18,22)/97,56 (17,70)	0,61 (0,35)/-0,33 (0,33)		163	99,23 (19,49)	2,34 (0,33)	-1,74 [-2,58; -0,90]; < 0,001/ -2,67 [-3,49; -1,85]; < 0,001
52 Wochen	146/157	99,20 (18,82)/98,30 (18,13)	1,39 (0,43)/0,28 (0,41)		163	99,91 (19,67)	2,87 (0,41)	-1,48 [-2,51; -0,44]; 0,005/ -2,59 [-3,60; -1,57]; < 0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.82./14.83.								

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Länder: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Griechenland, Kanada, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295				Insulin glargin°, N = 296			
	Argentinien				Argentinien			
Ausgangswert	27/26	87,54 (15,72)/86,68 (17,37)	-	28	88,37 (17,09)	-	-	
26 Wochen	27/26	89,08 (17,02)/86,87 (18,42)	1,53 (0,73)/0,20 (0,74)	28	92,01 (17,23)	3,63 (0,71)	-2,10 [-4,09; -0,11]; 0,039/ -3,44 [-5,45; -1,42]; < 0,001	
52 Wochen	27/26	90,03 (17,43)/87,15 (18,28)	2,43 (0,89)/0,44 (0,91)	28	92,60 (17,08)	4,17 (0,87)	-1,74 [-4,18; 0,69]; 0,161 -3,73 [-6,19; -1,27]; 0,003	
	Australien				Australien			
Ausgangswert	8/10	105,76 (19,67)/103,77 (21,00)	-	8	103,61 (12,48)	-	-	
26 Wochen	8/10	104,83 (21,81)/102,92 (20,44)	-1,27 (1,34)/-1,13 (1,20)	8	106,03 (11,80)	2,09 (1,34)	-3,35 [-7,05; 0,34]; 0,075/ -3,22 [-6,72; 0,29]; 0,072	
52 Wochen	8/10	101,38 (22,24)/102,28 (19,99)	-5,00 (1,64)/-2,01 (1,46)	8	106,74 (11,80)	2,48 (1,64)	-7,49 [-12,00; -2,97]; 0,001/ -4,49 [-8,78; -0,21]; 0,040	
	Belgien				Belgien			
Ausgangswert	5/5	95,06 (15,03)/90,82 (15,28)	-	4	100,00 (5,74)	-	-	
26 Wochen	5/5	98,10 (16,40)/91,52 (17,55)	2,90 (1,69)/0,58 (1,69)	4	102,08 (6,96)	1,81 (1,89)	1,10 [-3,86; 6,05]; 0,665/ -1,23 [-6,18; 3,73]; 0,628	
52 Wochen	5/5	100,24 (18,01)/90,34 (15,05)	4,89 (2,06)/-0,79 (2,07)	4	102,20 (7,33)	1,65 (2,31)	3,24 [-2,82; 9,30]; 0,295/ -2,44 [-8,50; 3,62]; 0,429	

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295				Insulin glargin°, N = 296			
	Brasilien				Brasilien			
Ausgangswert	30/33	78,99 (14,15)/74,89 (12,73)	-		32	78,67 (16,73)	-	-
26 Wochen	29/33	79,13 (15,66)/74,25 (12,64)	0,27 (0,71)/-0,43 (0,67)		32	82,70 (18,58)	4,18 (0,68)	-3,90 [-5,81; -2,02]; < 0,001/ -4,61 [-6,44; -2,77]; < 0,001
52 Wochen	29/33	79,70 (15,59)/74,94 (13,51)	0,89 (0,87)/0,33 (0,82)		32	83,73 (18,81)	5,24 (0,83)	-4,35 [-6,67; -2,04]; < 0,001/ -4,91 [-7,15; -2,66]; < 0,001
	Dänemark				Dänemark			
Ausgangswert	4/4	96,85 (19,70)/91,38 (23,91)	-		4	89,68 (3,98)	-	-
26 Wochen	4/4	93,75 (21,86)/88,65 (21,93)	-3,32 (1,89)/-2,85 (1,89)		4	93,80 (2,84)	4,03 (1,89)	-7,34 [-12,57; -2,12]; 0,006/ -6,88 [-12,10; -1,65]; 0,010
52 Wochen	4/4	94,78 (22,84)/88,98 (21,03)	-2,54 (2,31)/-2,72 (2,31)		4	93,50 (4,51)	3,54 (2,31)	-6,09 [-12,47; 0,30]; 0,062/ -6,27 [-12,65; 0,12]; 0,054
	Griechenland				Griechenland			
Ausgangswert	7/8	99,44 (8,50)/87,30 (10,63)	-		8	88,61 (22,00)	-	-
26 Wochen	7/6	95,56 (9,01)/88,15 (9,65)	-4,11 (1,43)/-2,53 (1,54)		8	88,35 (19,19)	-0,31 (1,34)	-3,80 [-7,62; 0,03]; 0,052/ -2,22 [-6,21; 1,77]; 0,276
52 Wochen	7/6	94,04 (9,31)/89,62 (9,16)	-5,84 (1,75)/-1,25 (1,89)		8	90,06 (18,71)	1,28 (1,63)	-7,12 [-11,80; -2,44]; 0,003/ -2,53 [-7,41; 2,35]; 0,309

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296				
	Kanada			Kanada				
Ausgangswert	8/9	95,28 (13,98)/109,66 (11,00)	-	9	115,14 (19,29)	-	-	
26 Wochen	8/9	95,55 (17,41)/110,64 (12,45)	0,12 (1,34)/0,59 (1,27)	9	120,41 (20,45)	4,78 (1,28)	-4,66 [-8,27; -1,06]; 0,011/ -4,19 [-7,67; -0,71]; 0,018	
52 Wochen	8/9	97,59 (18,00)/111,59 (12,60)	1,97 (1,63)/1,21 (1,55)	9	122,59 (19,95)	6,58 (1,56)	-4,61 [-9,01; -0,21]; 0,040/ -5,37 [-9,63; -1,11]; 0,014	
	Mexiko			Mexiko				
Ausgangswert	19/19	79,42 (15,25)/77,61 (11,49)	-	17	80,16 (11,97)	-	-	
26 Wochen	19/16	80,06 (14,88)/80,36 (9,99)	0,71 (0,88)/0,48 (0,96)	17	81,73 (10,84)	1,64 (0,93)	-0,93 [-3,40; 1,54]; 0,459/ -1,16 [-3,74; 1,41]; 0,375	
52 Wochen	19/16	81,34 (14,68)/80,18 (10,67)	1,91 (1,08)/0,21 (1,17)	17	82,11 (10,92)	1,96 (1,13)	-0,05 [-3,07; 2,96]; 0,974/ -1,75 [-4,89; 1,40]; 0,276	
	Polen			Polen				
Ausgangswert	13/13	92,05 (14,98)/97,15 (7,59)	-	14	85,89 (16,41)	-	-	
26 Wochen	12/13	94,27 (14,57)/95,49 (8,05)	1,10 (1,09)/-1,84 (1,05)	13	87,42 (16,87)	1,92 (1,05)	-0,83 [-3,79; 2,13]; 0,584/ -3,76 [-6,66; -0,86]; 0,011	
52 Wochen	12/13	93,50 (13,82)/96,22 (8,17)	0,18 (1,33)/-1,31 (1,28)	13	87,53 (16,43)	1,95 (1,28)	-1,77 [-5,39; 1,85]; 0,338/ -3,25 [-6,80; 0,29]; 0,072	

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296				
	Puerto Rico			Puerto Rico				
Ausgangswert	20/13	83,15 (11,88)/85,38 (12,36)	-	18	84,46 (21,61)	-	-	
26 Wochen	19/12	85,13 (12,90)/84,63 (13,24)	1,61 (0,87)/-1,07 (1,09)	18	87,23 (23,37)	2,83 (0,89)	-1,22 [-3,65; 1,21]; 0,326/ -3,89 [-6,65; -1,14]; 0,006	
52 Wochen	19/12	85,58 (12,57)/85,38 (13,90)	2,06 (1,06)/-0,30 (1,33)	18	87,76 (25,13)	3,33 (1,09)	-1,27 [-4,24; 1,70]; 0,400/ -3,63 [-6,99; -0,26]; 0,035	
	Russland			Russland				
Ausgangswert	8/6	95,60 (12,22)/93,93 (11,60)		9	91,16 (11,40)			
26 Wochen	8/6	97,56 (11,34)/93,63 (10,13)	1,77 (1,34)/-0,47 (1,54)	9	93,49 (12,60)	2,21 (1,26)	-0,44 [-4,03; 3,15]; 0,809/ -2,68 [-6,57; 1,21]; 0,177	
52 Wochen	8/6	97,61 (14,31)/99,75 (17,99)	1,58 (1,64)/5,43 (1,89)	9	94,99 (13,40)	3,51 (1,55)	-1,94 [-6,32; 2,45]; 0,387/ 1,91 [-2,85; 6,67]; 0,431	
	Schweden			Schweden				
Ausgangswert	11/11	91,62 (13,59)/100,37 (11,87)	-	12	91,04 (15,61)	-	-	
26 Wochen	11/11	91,34 (13,79)/99,64 (12,69)	-0,37 (1,14)/-0,94 (1,14)	12	92,13 (16,41)	1,01 (1,09)	-1,38 [-4,46; 1,70]; 0,380/ -1,95 [-5,04; 1,13]; 0,215	
52 Wochen	11/11	93,13 (15,35)/101,38 (12,52)	1,29 (1,39)/0,63 (1,39)	12	92,33 (16,80)	1,07 (1,33)	0,22 [-3,55; 3,99]; 0,909/ -0,45 [-4,22; 3,33]; 0,816	

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
	Spanien			Spanien			
Ausgangswert	10/8	85,85 (24,30)/81,76 (11,09)	-	9	77,42 (14,21)	-	-
26 Wochen	10/8	86,79 (23,70)/79,78 (13,96)	0,93 (1,20)/-1,96 (1,34)	9	78,04 (14,70)	0,75 (1,27)	0,18 [-3,22; 3,57]; 0,918/ -2,71 [-6,30; 0,88]; 0,139
52 Wochen	10/8	86,63 (22,82)/81,40 (14,89)	0,66 (1,46)/-0,44 (1,64)	9	79,50 (14,94)	2,18 (1,55)	-1,52 [-5,67; 2,63]; 0,472/ -2,62 [-7,01; 1,77]; 0,241
	Taiwan			Taiwan			
Ausgangswert	9/8	73,18 (17,49)/69,23 (8,78)	-	9	77,12 (15,39)	-	-
26 Wochen	9/8	73,23 (17,97)/69,24 (8,81)	0,31 (1,26)/0,34 (1,34)	9	79,41 (17,90)	2,48 (1,26)	-2,17 [-5,65; 1,31]; 0,222/ -2,14 [-5,73; 1,45]; 0,243
52 Wochen	9/8	74,16 (19,44)/69,96 (9,18)	1,34 (1,54)/1,23 (1,64)	9	78,88 (18,31)	2,01 (1,54)	-0,68 [-4,93; 3,58]; 0,755/ -0,79 [-5,18; 3,60]; 0,725
	Ungarn			Ungarn			
Ausgangswert	19/19	94,71 (16,03)/92,79 (17,20)	-	19	88,29 (12,93)	-	-
26 Wochen	19/19	93,75 (17,45)/91,43 (18,05)	-1,07 (0,87)/-1,42 (0,86)	19	88,58 (12,40)	0,33 (0,86)	-1,40 [-3,80; 1,00]; 0,254/ -1,75 [-4,15; 0,65]; 0,152
52 Wochen	19/19	95,78 (17,49)/93,13 (18,66)	0,87 (1,06)/0,22 (1,06)	19	89,63 (12,19)	1,40 (1,06)	-0,54 [-3,47; 2,40]; 0,720/ -1,18 [-4,12; 1,75]; 0,428

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

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295				Insulin glargin°, N = 296			
	Vereinigte Staaten von Amerika				Vereinigte Staaten von Amerika			
Ausgangswert	95/103	100,07 (17,57)/97,97 (18,30)	-		96	98,66 (18,56)	-	-
26 Wochen	94/100	100,93 (18,32)/97,60 (19,38)	0,92 (0,40)/-0,20 (0,39)		95	102,01 (19,17)	3,19 (0,40)	-2,28 [-3,35; -1,20]; < 0,001/ -3,39 [-4,45; -2,33]; < 0,001
52 Wochen	94/100	102,13 (19,33)/97,82 (19,87)	1,93 (0,49)/-0,13(0,47)		95	102,60 (18,96)	3,61 (0,49)	-1,68 [-2,99; -0,36]; 0,012/ -3,74 [-5,03; -2,45]; < 0,001
° + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.90./14.91.								

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre) und ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295				Insulin glargin°, N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)				< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/142	91,85 (18,19)/94,15 (18,02)	-		141	93,16 (17,96)	-	-
26 Wochen	157/139	92,59 (18,74)/94,42 (19,10)	0,23 (0,34)/-0,23 (0,36)		140	95,97 (18,84)	2,36 (0,36)	-2,13 [-2,99; -1,27]; < 0,001/ -2,58 [-3,47; -1,70]; < 0,001
52 Wochen	157/139	93,28 (19,33)/95,05 (19,46)	0,73 (0,41)/0,26 (0,44)		140	96,77 (19,13)	2,95 (0,44)	-2,22 [-3,28; -1,16]; < 0,001/ -2,69 [-3,78; -1,60]; < 0,001
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	135/153	91,50 (17,91)/88,07 (18,00)	-		155	88,56 (19,47)	-	-
26 Wochen	132/147	92,06 (18,76)/87,35 (17,81)	0,14 (0,37)/-1,47 (0,35)		154	91,19 (20,15)	2,31 (0,34)	-2,17 [-3,05; -1,29]; < 0,001/ -3,78 [-4,63; -2,93]; < 0,001
52 Wochen	132/147	93,04 (19,12)/87,99 (18,21)	1,03 (0,45)/-0,91 (0,43)		154	91,79 (20,11)	2,84 (0,42)	-1,81 [-2,89; -0,73]; 0,001/ -3,75 [-4,80; -2,70]; < 0,001
° + Insulin lispro (± Metformin) *adjustiert LOCF-Analysen KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.92./14.93.								

Veränderungen des Körpergewichtes – Subgruppen (Effektmodifikation)

Geschlecht

Zum Zeitpunkt 26 Wochen ($p = 0,171$) und 52 Wochen ($p = 0,161$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Körpergewichtes als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Körpergewichtes als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

Ländereffekte

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ($p = 0,123$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Abstammung.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei belgischen und schwedischen Studienteilnehmern eine geringfügigere Reduktion des Körpergewichtes als die Behandlung durch Insulin glargin. Dulaglutid 0,75 mg zeigte hingegen bei Studienteilnehmern aus den übrigen betrachteten Ländern eine stärkere Reduktion des Körpergewichtes als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei russischen Studienteilnehmern eine geringfügigere Reduktion des Körpergewichtes als die Behandlung durch Insulin glargin. Dulaglutid 1,5 mg zeigte hingegen bei Studienteilnehmern aus den übrigen betrachteten Ländern eine stärkere Reduktion des Körpergewichtes als Insulin glargin.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den verschiedenen Gruppen lassen sich keine validen Aussagen zur Effektmodifikation durch die Abstammung treffen.

Erkrankungsdauer

Zu den Zeitpunkten 26 Wochen ($p = 0,100$) und 52 Wochen ($p = 0,153$) ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern mit einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Körpergewichtes als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern mit einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch mit einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Körpergewichtes als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ “

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ “ zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–103: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ “

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,565
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,775
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,159°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	$<$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$<$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	157/139	21 (13,38)/24 (17,27)	140	10 (7,14)	2,01 [0,911; 4,425]; 0,079/ 2,71 [1,245; 5,914]; 0,010	1,87 [0,914; 3,839]; 0,079/ 2,42 [1,201; 4,865]; 0,010	0,062 [-0,006; 0,131]; 0,118/ 0,101 [0,025; 0,177]; 0,016
	$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	132/147	27 (20,45)/40 (27,21)	154	7 (4,55)	5,40 [2,177; 15,169], $<0,001$ / 7,85 [3,292; 21,446], $<0,001$	4,50 [2,026; 9,996]; $<0,001$ / 5399 [2,770; 12,936]; $<0,001$	0,159 [0,043; 0,272]; $<0,001$ / 0,227 [0,114; 0,335]; $<0,001$
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.7.1.3							

Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,159$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$, wobei der Anteil bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen statistisch signifikant größeren Anteil Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 3\%$ als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ “

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ “ zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–105: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ “

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,455
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,778
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,065°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	$<$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$<$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	157/139	12 (7,64)/9 (6,47)	140	5 (3,57)	2,23 [0,708; 8,294]; 0,143/ 1,87 [0,544; 7,279], 0,288	2,14 [0,773; 5,924], 0,143/ 1,81 [0,623; 5,273], 0,288	0,041 [-0,073; 0,154]; 0,208/ 0,029 [-0,088; 0,145]; 0,403
	$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	132/147	10 (7,58)/22 (14,97)	154	2 (1,30)	6,23 [1,285; 59,194]; 0,014/ 13,38 [3,166; 118,776]; $<0,001$	5,83 [1,301; 26,150], 0,014/ 11,52 [2,758; 48,144]; $<0,001$	0,063 [-0,054; 0,178], 0,019/ 0,137 [0,023; 0,248], $<0,001$
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.7.2.3							

Veränderungen des Körpergewichtes: Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,065$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$, wobei der Anteil bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen größeren Anteil Patienten mit einem Gewichtsreduktion $\geq 5\%$, wobei der Anteil bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant größer war als unter Insulin glargin

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–107: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,726
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,023°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,137°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht
- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich

	N	Endwert MW kg/m ² (SD)	Veränderung MW kg/m ² (SE)		N	Endwert MW kg/m ² (SD)	Veränderung MW kg/m ² (SE)	MWD kg/m ² [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295				Insulin glargin[°], N = 296			
	weiblich				weiblich			
Ausgangswert	145/135	33,90 (5,46)/32,65 (5,65)	-/-		131	32,78 (5,73)	-/-	-/-
52 Wochen	143/129	34,30 (5,95)/32,50 (5,83)	0,02 (0,16)/-0,54 (0,16)		131	34,09 (6,03)	-0,54 (0,16)	-1,03 [-1,42; -0,64]; <0,001/ -1,60 [-1,99; -1,20], <0,001
	männlich				männlich			
Ausgangswert	148/160	32,28 (4,72)/31,43 (4,54)	-/-		165	32,11 (4,98)	-/-	-/-
52 Wochen	146/157	32,92 (4,93)/31,68 (4,94)	0,47 (0,15)/0,11 (0,15)		163	33,29 (5,46)	0,11 (0,15)	-0,51 [-0,88; -0,14]; 0,006/ -0,87 [-1,23; -0,51]; <0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.1.1.1								

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295				Insulin glargin[°], N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)				< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/142	33,10 (5,26)/32,41 (4,96)	-/-		141	33,10 (5,31)	-/-	-/-
52 Wochen	157/139	33,61 (5,62)/32,67 (5,36)	0,24 (0,15)/0,06 (0,16)		140	34,39 (5,82)	1,05 (0,16)	-0,81 [-1,19; -0,44]; <0,001/ -0,99 [-1,38; -0,60]; <0,001
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	135/153	33,07 (5,04)/31,59 (5,22)	-/-		155	31,78 (5,29)	-/-	-/-
52 Wochen	132/147	33,59 (5,36)/31,46 (5,32)	0,32 (0,16)/-0,38 (0,15)		154	32,97 (5,57)	1,02 (0,15)	-0,70 [-1,08; -0,32]; <0,001/ -1,40 [-1,77; -1,03]; <0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE..2.6.7.1.1.3								

Veränderungen des *Body Mass Index* (BMI) – Subgruppen (Effektmodifikation)

Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,023$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des *Body Mass Index* (BMI) als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des *Body Mass Index* (BMI) als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,137$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des *Body Mass Index* (BMI) als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des *Body Mass Index* (BMI) als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen - Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 kardivaskulären Ereignis“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 kardivaskulären Ereignis“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–110: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 kardivaskulären Ereignis“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,540
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,343
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,728
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Zerebrovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Zerebrovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–111: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zerebrovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 1,000
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,736
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 1,000
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen mikrovaskulären Ereignis“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Zerebrovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen mikrovaskulären Ereignis“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–112: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen mikrovaskulären Ereignis“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,294
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,227
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,822
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen makrovaskulären Ereignis“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Zerebrovaskuläre Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen makrovaskulären Ereignis“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–113: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: Patienten mit ≥ 1 nichtkardialen und nichtzerebralen makrovaskulären Ereignis“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,545
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 1,000
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,743
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D UK population-based Index Score“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D UK population-based Index Score“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–114: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D UK population-based Index Score“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,320
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,408
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,959
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–115: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,709
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,540
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,126°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D *Visual Analog Scale Health State Score*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)			< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/141	75,95 (16,44)/76,43 (16,10)	-/-	141	77,07 (14,88)	-/-	-/-
52 Wochen	145/127	75,78 (17,76)/77,68 (14,52)	-1,39 (1,29)/-0,38 (1,38)	126	75,52 (16,49)	0,89 (1,31)	0,84 [-2,46; 4,15]; 0,617/ 1,86 [-1,57; 5,28]; 0,287
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	135/152	76,46 (16,79)/77,39 (14,66)	-/-	155	77,07 (14,88)	-/-	-/-
52 Wochen	118/134	74,97 (15,72)/77,59 (15,97)	-3,13 (1,43)/-0,46 (1,34)	139	79,01 (14,91)	-2,24 (1,39)	-4,01 [-7,42; -0,61]; 0,21/ -1,35 [-4,65; 1,95]; 0,422
[°] + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.1.3.3							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D: EQ-5D *Visual Analog Scale Health State Score* – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,126$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine Reduktion des *Visual Analog Scale Health State Score*, im Gegensatz zur Therapie mit Insulin glargin, unter welcher ein Anstieg zu beobachten war. Dulaglutid 0,75 mg zeigte, wie auch Insulin glargin bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine Reduktion des *Visual Analog Scale Health State Score*. Diese war jedoch unter Dulaglutid 0,75 mg von stärkerem Ausmaß als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine Reduktion des *Visual Analog Scale Health State Score*, im Gegensatz zur Therapie durch Insulin glargin, unter welcher ein Anstieg zu beobachten war. Dulaglutid 1,5 mg zeigte, wie auch Insulin glargin bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine Reduktion des *Visual Analog Scale Health State Score*. Diese war jedoch unter Dulaglutid 0,75 mg von stärkerem Ausmaß als unter Insulin glargin.

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–117: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,764
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,188°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,852
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	144/134	3,50 (1,00)/3,43 (0,98)	-/-	131	3,53 (0,87)	-/-	-/-
52 Wochen	133/121	3,36 (1,09)/3,40 (1,03)	-0,24 (0,06)/-0,09 (0,07)	120	3,43 (0,97)	-0,20 (0,07)	-0,04 [-0,20; 0,12]; 0,621/ 0,11 [-0,06; 0,27]; 0,192
	männlich			männlich			
Ausgangswert	146/159	3,80 (0,93)/4,00 (0,79)	-/-	163	3,84 (0,87)	-/-	-/-
52 Wochen	134/147	3,78 (0,94)/3,86 (0,91)	-0,06 (0,06)/-0,10 (0,06)	149	3,66 (0,90)	-0,18 (0,06)	0,13 [-0,03; 0,28]; 0,104/ 0,09 [-0,06; 0,23]; 0,256
[°] + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.1.4.1							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,188$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine stärkere Reduktion des APPADL als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine Reduktion des APPADL, die geringer ausfiel als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine geringere Reduktion des APPADL als Insulin glargin.

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IW-SP“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IW-SP“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–119: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IW-SP“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,762
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,490
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,722
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.22 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Behavior Section Score“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Behavior Section Score“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–120: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Behavior Section Score“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,463
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,932
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,069°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS *Behavior Section Score*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295			Insulin glargin°, N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)			< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/141	9,55 (9,25)/10,06 (9,26)	-/-	141	9,05 (8,90)	-/-	-/-
52 Wochen	145/130	11,41 (10,69)/10,43 (9,00)	1,34 (0,75)/0,21 (0,79)	127	12,22 (10,29)	2,34 (0,80)	-0,99 [-2,92; 0,93]; 0,312/ -2,13 [-4,11; -0,14]; 0,036
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	155/135	11,40 (9,79)/9,74 (9,67)	-/-	155	11,01 (10,25)	-/-	-/-
52 Wochen	143/121	12,75 (9,92)/12,42 (10,26)	1,49 (0,82)/2,13 (0,77)	143	12,11 (8,78)	1,01 (0,75)	0,47 [-1,49; 2,44]; 0,635/ 1,12 [-0,78; 3,01]; 0,247
° + Insulin lispro (± Metformin)							
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.1.6.3							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS *Behavior Section Score* – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,069$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine geringere Zunahme des LBSS *Behavior Section Score*, als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen Anstieg des LBSS *Behaviour Section Score*, der stärker als unter Insulin glargin ausfiel.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant geringere Zunahme des LBSS *Behavior Section Score* als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) einen Anstieg des LBSS *Behaviour Section Score*, der stärker als unter Insulin glargin ausfiel.

Da die Behandlungseffekte beider Dulaglutid-Dosierungen zwischen den Gruppen nicht gleichgerichtet sind, kann eine Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer nicht ausgeschlossen werden.

4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Worry Section Score“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Worry Section Score“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–122: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS Worry Section Score“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,586
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,178°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,404
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS *Behavior Section Score*“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht: weiblich, männlich

	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-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296				
	weiblich			weiblich				
Ausgangswert	145/134	12,14 (14,65)/11,27 (12,32)	-/-	131	12,85 (13,93)	-/-	-/-	
52 Wochen	133/121	13,13 (14,46)/14,40 (14,91)	0,78 (1,12)/2,42 (1,16)	121	15,18 (15,07)	2,65 (1,15)	-1,86 [-4,65; 0,93]; 0,190/ -0,22 [-3,09; 2,65]; 0,879	
	männlich			männlich				
Ausgangswert	147/159	9,86 (11,52)/9,09 (10,97)	-/-	165	9,43 (11,87)	-/-	-/-	
52 Wochen	133/148	12,40 (13,01)/10,26 (10,34)	1,73 (1,09)/-0,19 (1,04)	149	11,94 (12,30)	1,01 (1,05)	0,72 [-1,94; 3,39]; 0,595/ -1,20 [-3,78; 1,38]; 0,362	
[°] + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.1.7.1								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LBSS: LBSS *Behavior Section Score* – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,178$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern einen geringeren Anstieg des LBSS *Behaviour Section Score* als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern einen stärkeren Anstieg des LBSS *Behaviour Section Score*.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern einen geringeren Anstieg des LBSS *Behaviour Section Score* als Insulin glargin. Bei männlichen Studienteilnehmern zeigte Dulaglutid 1,5 mg eine Reduktion des LBSS *Behaviour Section Score* und Insulin glargin eine Zunahme.

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–124: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,132°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,593
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,930
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion $< 0,2$ ist.

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	216/217	176 (81,48)/54 (71,05)	205	149 (72,68)	1,65 [1,043; 2,621]; 0,032/ 1,01 [0,656; 1,545]; 0,976	1,12 [1,009; 1,246]; 0,032/ 1,00 [0,891; 1,126]; 0,976	0,088 [0,008; 0,168]; 0,042/ 0,001 [-0,084; 0,086]; 1,000
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	76/74	158 (72,81)/52 (70,27)	90	70 (77,78)	0,70 [0,348; 1,415]; 0,321/ 0,68 [0,334; 1,365]; 0,273	0,91 [0,762; 1,095]; 0,321/ 0,90 [0,751; 1,087]; 0,273	-0,067 [-0,201; 0,066]; 0,416/ -0,075 [-0,210; 0,060]; 0,359
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.6.1.2							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,132$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine statistisch signifikant größere Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie gesamt, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie gesamt, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine größere Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie gesamt, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie gesamt, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Da die Behandlungseffekte beider Dulaglutid Dosierungen zwischen den Gruppen nicht gleichgerichtet sind, kann eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter nicht ausgeschlossen werden.

4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–126: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,197°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,464
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,944
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion $< 0,2$ ist.

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

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	216/217	169 (78,24)/148 (68,20)	205	140 (68,29)	1,67 [1,078; 2,585]; 0,021/ 1,00 [0,661; 1,501]; 0,984	1,15 [1,019; 1,288]; 0,021/ 1,00 [0,877; 1,138]; 0,984	0,099 [0,015; 0,184]; 0,028/ -0,001 [-0,090; 0,088]; 1,000
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	76/74	51 (67,11)/50 (67,57)	90	64 (71,11)	0,83 [0,428; 1,605]; 0,577/ 0,85 [0,434; 1,649]; 0,624	0,94 [0,769; 1,159]; 0,577/ 0,95 [0,774; 1,167]; 0,624	-0,040 [-0,181; 0,101]; 0,698/-0,035 [-0,177; 0,106]; 0,749
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.6.3.2							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,197$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine statistisch signifikant größere Anzahl Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine vergleichbare Anzahl Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) wie Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Da die Behandlungseffekte beider Dulaglutid Dosierungen zwischen den Gruppen nicht gleichgerichtet sind, kann eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter nicht ausgeschlossen werden.

4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–128: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,528
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,313
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,117°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion $< 0,2$ ist.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	$<$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$<$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	158/141	40 (25,32)/36 (25,53)	134	60 (42,86)	0,45 [0,277; 0,738]; 0,001/ 0,46 [0,276; 0,758]; 0,002	0,59 [0,425; 0,821]; 0,001/ 0,60 [0,424; 0,838], 0,002	-0,175 [-0,282; -0,069]; 0,002/ -0,173 [-0,282; -0,064]; 0,003
	$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)		$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	134/150	57 (42,54)/60 (40,00)	150	71 (45,81)	0,88 [0,550; 1,396]; 0,577/ 0,79 [0,501; 1,243]; 0,306	0,93 [0,715; 1,205]; 0,577/ 0,87 [0,673; 1,133], 0,306	-0,033 [-0,147; 0,082]; 0,661/ -0,058 [-0,169; 0,053], 0,364
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.6.5.3							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,117$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), wobei die Anzahl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant geringer war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), wobei die Anzahl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant geringer war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.27 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–130: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,123°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,792
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,913
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion $< 0,2$ ist.

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

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	216/217	169 (78,24)/154 (70,97)	205	141 (68,78)	1,63 [1,053; 2,529]; 0,028/ 1,11 [0,732; 1,682]; 0,624	1,14 [1,013; 1,277]; 0,028/ 1,03 [0,910; 1,170]; 0,624	0,095 [0,011; 0,179]; 0,037/ 0,022 [-0,066; 0,109]; 0,701
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	76/74	53 (69,74)/51 (68,92)	90	69 (76,67)	0,70 [0,351; 1,400]; 0,314/ 0,67 [0,337; 1,350]; 0,265	0,91 [0,755; 1,097]; 0,314/ 0,90 [0,743; 1,088]; 0,265	-0,069 [-0,205; 0,066], 0,406/-0,077 [-0,214; 0,059]; 0,349
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.6.7.2							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,123$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine statistisch signifikant größere Anzahl Patienten mit ≥ 1 nicht-nächtlichen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 nicht-nächtlichen Hypoglykämie, cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine größere Anzahl Patienten mit ≥ 1 nicht-nächtlichen Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine geringere Anzahl Patienten mit ≥ 1 nicht-nächtlichen Hypoglykämie, cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Da die Behandlungseffekte beider Dulaglutid Dosierungen zwischen den Gruppen nicht gleichgerichtet sind, kann eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter nicht ausgeschlossen werden.

4.3.1.3.2.28 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–132: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,766
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,868
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,968
Quelle: <i>post-hoc</i> Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.29 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–133: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,375
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,837
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,912
Quelle: <i>post-hoc</i> Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.30 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–134: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,278
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,312
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,573
Quelle: <i>post-hoc</i> Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.31 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–135: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,594
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,838
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 1,000
Quelle: <i>post-hoc</i> Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, schwere“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, schwere“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–136: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, schwere“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,897
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,564
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,889
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion $< 0,2$ wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.33 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–137: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), gesamt“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,842
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,366
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,403
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.34 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–138: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,994
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,140°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,507
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	145/135	6,14 (29,67)/2,47 (8,84)	5,03 (1,55)/3,22 (1,14)	131	7,94 (33,85)	8,11 (2,66)	-/-
52 Wochen	144/134	13,70 (20,54)/10,77 (18,44)	10,01 (1,45)/6,67 (1,01)	131	13,34 (22,72)	7,83 (1,16)	1,28 [0,896; 1,826]; 0,176/ 0,85 [0,590; 1,233]; 0,397
	männlich			männlich			
Ausgangswert	148/160	1,39 (7,09)/2,15 (7,61)	1,61 (0,57)/2,52 (0,84)	165	3,40 (13,90)	4,04 (1,28)	-/-
52 Wochen	148/157	9,45 (16,34)/9,60 (15,48)	6,47 (0,89)/7,15 (0,95)	164	10,98 (17,73)	6,77 (0,90)	0,96 [0,678; 1,345], 0,793/ 1,06 [0,759; 1,472]; 0,744
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.3.1.							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), bestätigte symptomatische – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,140$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine höhere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine höhere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.35 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–140: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,903
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,220
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,015°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)			< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/142	1,13 (12,48)/1,54 (7,05)	3,15 (1,42)/1,30 (0,64)	141	1,53 (8,67)	1,28 (0,65)	-/-
52 Wochen	158/141	0,48 (1,03)/1,36 (5,08)	1,36 (0,32)/1,23 (0,27)	140	2,71 (5,96)	2,14 (0,43)	0,63 [0,371; 1,084]; 0,096/ 0,57 [0,338; 0,977]; 0,041
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	135/153	3,95 (12,55)/0,97 (4,10)	0,55 (0,35)/1,71 (0,83)	155	1,32 (6,49)	1,50 (0,76)	-/-
52 Wochen		2,39 (5,73)/1,48 (2,95)	0,39 (0,09)/0,84 (0,20)	155	2,83 (5,01)	1,96 (0,42)	0,20 [0,113; 0,354]; <0,001/ 0,43 [0,247; 0,743]; 0,003
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.5.3.							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nächtliche – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,015$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), wobei diese bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant niedriger war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer < mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.36 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–142: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,735
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,161°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,536
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	145/135	3,13 (20,47)/2,38 (8,85)	2,87 (1,11)/3,00 (1,30)	131	6,55 (28,34)	6,45 (2,63)	-/-
52 Wochen	144/134	13,32 (19,30)/ 10,24 (16,96)	10,39 (1,41)/6,60 (0,93)	164	12,65 (21,35)	7,78 (1,08)	1,33 [0,955; 1,865]; 0,091/ 0,85 [0,601; 1,198]; 0,351
	männlich			männlich			
Ausgangswert	148/160	2,13 (9,13)/3,88 (24,64)	2,15 (0,94)/3,06 (1,23)	165	4,23 (18,83)	5,12 (1,94)	-/-
52 Wochen	148/157	11,40 (19,32)/ 10,16 (15,74)	7,69 (0,99)/7,69 (0,96)	164	10,45 (15,07)	6,89 (0,85)	1,12 [0,811; 1,535]; 0,501/ 1,12 [0,819; 1,522]; 0,488
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.7.1							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), nicht-nächtliche – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,161$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine höhere Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine höhere Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.37 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–144: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,999
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,176°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,934
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	145/135	21,88 (60,65)/19,66 (36,36)	19,94 (3,85)/22,05 (4,56)	131	24,67 (72,13)	25,06 (5,11)	-/-
52 Wochen	144/134	50,40 (55,61)/41,84 (47,73)	43,31 (4,11)/33,26 (3,26)	131	51,55 (58,18)	42,46 (4,14)	1,02 [0,806; 1,290]; 0,870/ 0,78 [0,614; 0,999]; 0,049
	männlich			männlich			
Ausgangswert	148/160	15,08 (35,84)/20,08 (44,47)	15,34 (2,98)/19,69 (3,73)	165	18,20 (42,98)	20,93 (3,91)	-/-
52 Wochen	148/157	44,53 (53,21)/41,25 (45,60)	35,33 (3,18)/34,24 (3,01)	164	59,43 (60,41)	46,50 (4,03)	0,76 [0,608; 0,950]; 0,016/ 0,74 [0,592; 0,917]; 0,006
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> -Analyse (7) Tabelle DE.2.6.7.3.2.1							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), gesamt – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,176$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern geringfügig höhere Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant geringere Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant niedrigere Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Der beobachtete Effekt unter der Behandlung durch Dulaglutid 0,75 mg bei weiblichen Studienteilnehmern zeigte keine statistische Signifikanz. Es kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.38 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–146: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,859
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,044°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,776
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	145/135	17,22 (52,42)/10,52 (22,72)	15,01 (3,38)/12,19 (3,03)	131	20,22 (68,27)	20,14 (4,76)	-/-
52 Wochen	144/134	40,35 (47,74)/31,70 (40,94)	34,39 (3,82)/24,26 (2,81)	131	37,36 (50,20)	28,92 (3,30)	1,19 [0,902; 1,568]; 0,218/ 0,84 [0,631; 1,116]; 0,228
	männlich			männlich			
Ausgangswert	148/160	7,31 (20,62)/11,19 (29,36)	8,52 (2,00)/11,47 (2,59)	165	9,90 (30,78)	11,26 (2,49)	-/-
52 Wochen	148/157	29,85 (41,55)/23,21 (2,45)	23,21 (2,45)/24,32 (2,48)	164	41,93 (51,56)	30,55 (3,14)	0,76 [0,585; 0,986]; 0,039/ 0,80 [0,616; 1,029]; 0,081
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.4.1							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), bestätigte symptomatische – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,044$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine höhere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant niedrigere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Der beobachtete Effekt unter der Behandlung durch Dulaglutid 0,75 mg bei weiblichen Studienteilnehmern zeigte keine statistische Signifikanz. Es kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.39 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–148: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,982
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,022°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,097°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht
- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	145/135	7,95 (34,78)/5,40 (15,01)	6,35 (1,77)/6,24 (1,94)	131	5,94 (17,73)	6,06 (1,91)	-/-
52 Wochen	144/134	4,16 (12,09)/4,16 (10,21)	2,84 (0,53)/3,03 (0,58)	131	6,71 (11,12)	4,39 (0,80)	0,65 [0,412; 1,013]; 0,057/ 0,69 [0,440; 1,084]; 0,107
	männlich			männlich			
Ausgangswert	148/160	3,19 (13,39)/6,57 (21,38)	2,66 (0,85)/7,08 (1,98)	165	3,08 (10,87)	3,85 (1,10)	-/-
52 Wochen	148/157	3,59 (7,43)/2,97 (7,08)	2,47 (0,43)/2,08 (0,36)	164	8,67 (13,63)	7,01 (1,09)	0,35 [0,231; 0,536]; <0,0001/ 0,30 [0,195; 0,449]; <0,0001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.6.1.							

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295			Insulin glargin[°], N = 296			
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)			< mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	158/142	3,06 (29,49)/4,99 (18,71)	7,45 (2,58)/7,52 (2,65)	141	2,71 (10,86)	6,72 (2,33)	-/-
52 Wochen	158/141	1,74 (2,80)/3,36 (10,93)	3,95 (0,73)/2,99 (0,54)	140	6,80 (11,96)	6,55 (1,04)	0,60 [0,393; 0,926]; 0,021/ 0,46 [0,299; 0,697]; 0,0003
	$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)			$\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre)			
Ausgangswert	135/153	8,45 (21,78)/7,01 (18,73)	2,05 (0,80)/6,45 (2,34)	155	5,84 (16,82)	3,00 (1,21)	-/-
52 Wochen	134/150	6,40 (14,04)/3,66 (5,83)	1,68 (0,30)/2,18 (0,39)	155	8,71 (13,11)	5,32 (0,93)	0,32 [0,205; 0,489]; <0,0001/ 0,41 [0,264; 0,635]; <0,0001
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.6.3.							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nächtliche – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,022$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), wobei diese bei den männlichen Studienteilnehmern statistisch signifikant niedriger war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), wobei diese bei den männlichen Studienteilnehmern statistisch signifikant niedriger war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,097$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.40 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–151: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,985
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,182°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,762
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, *cut-off*: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	N	MW (SD)	Neg. Bin. MW (SE)	Rate* [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295			Insulin glargin [°] , N = 296			
	weiblich			weiblich			
Ausgangswert	145/135	13,93 (41,89)/14,11 (31,04)	13,33 (2,95)/15,31 (3,53)	131	17,83 (63,28)	17,53 (3,99)	-/-
52 Wochen	144/134	45,80 (50,92)/37,35 (44,37)	39,91 (3,85)/29,37 (2,95)	131	44,47 (51,92)	37,50 (3,73)	1,06 [0,837; 1,353]; 0,612/ 0,78 [0,611; 1,004]; 0,054
	männlich			männlich			
Ausgangswert	148/160	11,90 (27,99)/13,41 (35,68)	12,48 (2,69)/11,99 (2,57)	165	15,12 (38,08)	17,16 (3,56)	-/-
52 Wochen	148/157	40,86 (50,38)/38,09 (43,51)	32,05 (2,95)/31,73 (2,85)	164	50,42 (51,79)	38,24 (3,42)	0,84 [0,667; 1,053]; 0,129/ 0,83 [0,663; 1,039]; 0,103
[°] + Insulin lispro (± Metformin) * Rate des Binomialen Mittelwertes von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg zum Binomialen Mittelwerte von Insulin glargin KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; Neg. Bin.: Negativ Binomialer Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.3.8.1.							

Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien: Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), nicht-nächtliche – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,182$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine geringfügig höhere Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine niedrigere Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), als Insulin glargin.

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.41 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Todesfälle“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Todesfälle“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–153: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Todesfälle“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,347
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 1,000
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 1,000
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.42 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–154: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,825
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,677
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,933
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.43 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–155: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,425
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,497
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,983
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.44 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–156: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,082°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,153°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,143°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	217/218	8 (3,69)/13 (5,96)	206	10 (4,85)	0,75 [0,252; 2,161]; 0,634/ 1,24 [0,490; 3,245]; 0,672	0,76 [0,306; 1,887]; 0,634/ 1,23 [0,551; 2,740]; 0,672	-0,012 [-0,107; 0,084]; 0,724/ 0,011 [-0,084; 0,106]; 0,772
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	76/77	6 (7,89)/8 (10,39)	90	1 (1,11)	7,63 [0,885; 354,742]; 0,048/ 10,32 [1,316; 462,888]; 0,012	7,11 [0,875; 57,726]; 0,048/ 9,35 [1,196; 73,106]; 0,012	0,068 [-0,085; 0,218]; 0,075/ 0,093 [-0,059; 0,242]; 0,021
° + Insulin lispro (± Metformin)							
ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.3.2							

Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	weiblich		weiblich				
52 Wochen	145/135	10 (6,90)/9 (6,67)	131	3 (2,29)	3,16 [0,787; 18,203]; 0,090/ 3,05 [0,736; 17,833]; 0,137	3,01 [0,847; 10,706]; 0,090/ 2,91 [0,806; 10,516]; 0,137	0,046 [-0,072; 0,163]; 0,129/ 0,044 [-0,078; 0,163]; 0,154
	männlich		männlich				
52 Wochen	148/160	4 (2,70)/12 (7,50)	165	8 (4,85)	0,55 [0,118; 2,091]; 0,387/ 1,59 [0,578; 4,616]; 0,362	0,56 [0,171; 1,813]; 0,387/ 1,55 [0,650; 3,684]; 0,362	-0,021 [-0,132; 0,089]; 0,489/ 0,027 [-0,084; 0,135]; 0,445
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.3.1							

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	158/142	6 (3,80)/9 (6,34)	141	8 (5,67)	0,66 [0,183; 2,223]; 0,585/ 1,13 [0,421; 3,004]; 0,814	0,67 [0,238; 1,882]; 0,585/ 1,12 [0,444; 2,813]; 0,814	-0,019 [-0,132; 0,094]; 0,622/ 0,007 [-0,049; 0,062]; 1,000
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)		≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	135/153	8 (5,93)/12 (7,84)	155	3 (1,94)	3,19 [0,743; 18,992]; 0,121/ 4,31 [1,127; 24,197]; 0,018	3,06 [0,829; 11,310]; 0,121/ 4,05 [1,166; 14,077]; 0,018	0,040 [-0,076; 0,154]; 0,143/ 0,059 [-0,053; 0,172]; 0,032
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.3.3							

Sicherheit/Nebenwirkungen: Studienabbrüche wegen UE/Tod – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,082$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei Studienteilnehmern < 65 Jahre eine geringere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine statistisch signifikant höhere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod, als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine höhere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod, wobei diese bei den Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Der beobachtete Effekt unter Dulaglutid 0,75 mg bei Studienteilnehmern < 65 Jahre zeigte keine statistische Signifikanz. Es kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen werden.

Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,153$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine höhere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine geringere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod, als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Studienteilnehmern eine höhere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin.

Die beobachteten Effekte zeigten keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,143$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine geringere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine höhere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) höhere Anzahl Studienabbrüche wegen UE/Tod, wobei diese bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Der beobachtete Effekt unter der Behandlung durch Dulaglutid 0,75 mg bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) zeigte keine statistische Signifikanz. Es kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.45 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–160: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,169°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,124°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,059°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	217/218	12 (5,53)/19 (8,72)	206	10 (4,85)	1,15 [0,443; 3,037]; 0,829/ 1,87 [0,803; 4,620], 0,127	1,14 [0,503; 2,579]; 0,829/ 1,80 [0,855; 3,769], 0,127	0,007 [-0,089; 0,102]; 0,925/ 0,039 [-0,057; 0,134]; 0,167
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	76/77	9 (11,84)/12 (15,58)	90	2 (2,22)	5,91 [1,158; 57,433]; 0,024/ 8,12 [1,701; 76,358]; 0,003	5,33 [1,187; 23,917]; 0,024/ 7,01 [1,619; 30,370], 0,003	0,096 [-0,057; 0,246]; 0,030/ 0,134 [-0,019; 0,281]; 0,005
° + Insulin lispro (± Metformin)							
ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.4.2							

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296				
	weiblich		weiblich				
52 Wochen	145/135	14 (9,66)/14 (10,37)	131	3 (2,29)	4,56 [1,226; 25,208]; 0,012/ 4,94 [1,325; 27,304]; 0,010	4,22 [1,239; 14,343], 0,012/ 4,53 [1,332; 15,393], 0,010	0,074 [-0,045; 0,190], 0,022/ 0,081 [-0,041; 0,199]; 0,015
	männlich		männlich				
52 Wochen	148/160	7 (4,73)/17 (10,63)	165	9 (5,45)	0,86 [0,265; 2,675]; 0,803/ 0,081 [-0,041; 0,119]; 0,015	0,87 [0,331; 2,270]; 0,803/ 1,95 [0,895; 4,241]; 0,086	-0,007 [-0,118; 0,103]; 0,973/ 0,052 [-0,007; 0,111], 0,130
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.4.1							

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)[°], N = 293/295		Insulin glargin[°], N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	158/142	8 (5,06)/15 (10,56)	141	9 (6,38)	0,78 [0,293; 2,086]; 0,623/ 1,73 [0,732; 4,100]; 0,207	0,79 [0,315; 2,000]; 0,623/ 1,65 [0,749; 3,657]; 0,207	-0,013 [-0,066; 0,040]; 0,809/ 0,042 [-0,023; 0,106]; 0,294
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)		≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	135/153	13 (9,63)/16 (10,46)	155	3 (1,94)	5,40 [1,431; 30,039]; 0,008/ 5,92 [1,635; 32,207]; 0,002	4,98 [1,448; 17,090]; 0,008/ 5,40 [1,607; 18,168]; 0,002	0,077 [-0,039; 0,191]; 0,009/ 0,085 [-0,027; 0,198]; 0,004
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.4.3							

Sicherheit/Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE/Tod – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,169$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine höhere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod, wobei diese bei den Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre, als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine höhere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod, wobei diese bei den Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Alter auszugehen.

Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,124$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant höhere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine geringere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant höhere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod als unter Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine statistisch signifikant geringere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod als unter Insulin glargin.

Da die Behandlungseffekte beider Dulaglutid-Dosierungen zwischen den Gruppen nicht gleichgerichtet sind, kann eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht nicht ausgeschlossen werden.

Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,059$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine geringere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant höhere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine höhere Anzahl Therapieabbrüche wegen UE/Tod, wobei diese bei der Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Der beobachtete Effekt unter Dulaglutid 0,75 mg bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre) zeigte keine statistische Signifikanz. Es kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.46 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Nausea“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerFO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse, Nausea“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–164: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Nausea“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,332
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,706
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,009°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse teresse, Nausea“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	158/142	24 (15,19)/33 (23,24)	141	9 (6,38)	2,63 [1,177; 5,863]; 0,015/ 4,44 [2,037; 9,681]; <0,001	2,38 [1,145; 4,946], 0,015/ 3,64 [1,809; 7,326]; <0,001	0,088 [0,019; 0,157]; 0,025/ 0,169 [0,088; 0,249]; <0,001
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)		≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	135/153	28 (20,74)/43 (28,10)	155	1 (0,65)	40,30 [6,403; 1658,239]; <0,001/ 60,20 [9,837; 2447,698]; <0,001	9,25 [4,295; 19,944]; <0,001 [#] / 9,35 [4,943; 17,681]; <0,001 [#]	0,201 [0,086; 0,312]; <0,001/ 0,275 [0,166; 0,381]; <0,001
[°] + Insulin lispro (± Metformin) [#] Peto's Odds Ratio ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.7.3							

Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Nausea – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,009$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant höhere Anzahl Patienten mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignissen, Nausea als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant höhere Anzahl Patienten mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignissen von besonderem Interesse, Nausea als Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.47 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–166: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,444
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,483
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,127°
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Erkrankungsdauer

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Erkrankungsdauer: < mediane Dauer (11,8 Jahre), ≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
	< mediane Dauer (11,8 Jahre)		< mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	158/142	19 (12,03)/22 (15,49)	141	11 (7,80)	1,62 [0,740; 3,524]; 0,225/ 2,17 [1,008; 4,657]; 0,044	1,54 [0,760; 3,126]; 0,225/ 1,99 [1,001; 3,941]; 0,044	0,042 [-0,025; 0,110]; 0,307/ 0,077 [0,003; 0,151]; 0,067
	≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)		≥ mediane Dauer (11,8 Jahre)				
52 Wochen	135/153	27 (20,00)/27 (17,65)	155	7 (4,52)	5,29 [2,133; 14,840]; <0,001/ 4,53 [1,837; 12,693]; <0,001	4,43 [1,993; 9,843]; <0,001/ 3,91 [1,755; 8,703]; <0,001	0,155 [0,039; 0,267]; <0,001/ 0,131 [0,021; 0,242]; <0,001
° + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.8.3							

Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Diarrhoe – Subgruppen (Effektmodifikation)Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest einen $p < 0,2$ ($p = 0,127$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Erkrankungsdauer.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer eine höhere Anzahl Patienten mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignissen von besonderem Interesse, Diarrhoe, wobei diese bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit 1,5 mg Dulaglutid zeigte sowohl bei einer Erkrankungsdauer $<$ mediane Dauer (11,8 Jahre), als auch bei einer Erkrankungsdauer $\geq$ mediane Dauer (11,8 Jahre) eine statistisch signifikant höher Anzahl Patienten mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignissen von besonderem Interesse, Diarrhoe.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch die Erkrankungsdauer auszugehen.

4.3.1.3.2.48 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Erbrechen“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Erbrechen“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–168: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse, Erbrechen“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,034°
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,780
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,553
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Alter

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse, Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 293/295		Insulin glargin°, N = 296				
	< 65 Jahre		< 65 Jahre				
52 Wochen	217/218	19 (8,76)/31 (14,22)	206	3 (1,46)	6,49 [1,862; 34,668]; <0,001/ 11,22 [3,397; 58,036]; <0,001	6,01 [1,806; 20,014]; <0,001/ 9,76 [3,032; 31,451]; <0,001	0,073 [-0,023; 0,168], 0,002/ 0,128 [0,032; 0,221]; <0,001
	≥ 65 Jahre		≥ 65 Jahre				
52 Wochen	76/77	12 (15,79)/5 (6,49)	90	2 (2,22)	8,25 [1,727; 77,559]; 0,002/ 3,06 [0,480; 32,773]; 0,250	7,11 [1,641; 30,763]; 0,002/ 2,92 [0,583; 14,638]; 0,250	0,136 [-0,017; 0,284]; 0,004/ 0,043 [-0,109; 0,193]; 0,324
° + Insulin lispro (± Metformin) ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.9.2							

Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Erbrechen – Subgruppen (Effektmodifikation)Alter

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,034$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine statistisch signifikant höhere Anzahl Patienten mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignissen, Erbrechen, als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte sowohl bei Studienteilnehmern < 65 Jahre als auch bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre eine höhere Anzahl Patienten mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignissen von besonderem Interesse, Erbrechen, wobei diese bei den Studienteilnehmern < 65 Jahre statistisch signifikant höher war als unter Insulin glargin.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dulaglutid durch das Geschlecht auszugehen.

4.3.1.3.2.49 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Appetitlosigkeit“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Appetitlosigkeit“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–170: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, Appetitlosigkeit“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,725
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,750
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 1,000
Quelle: <i>post-hoc</i> Analyse (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

4.3.1.3.2.50 Subgruppenanalysen – Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: die Schilddrüse betreffende Ereignisse, Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE“

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der *post hoc* Subgruppenanalysen gemäß VerfO für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen: die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse, Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE“ vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt Woche 52 angegeben:

Tabelle 4–171: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: die Schilddrüse betreffende Ereignisse, Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE“

		Interaktion p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 1,000
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0,052°
Erkrankungsdauer	(< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer)	p = 0,385
°: p < 0,2		
Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Subgroup Analyses German Dossier (Study GBDD) – Overview of Outcomes“		

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

- Geschlecht

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Subgruppen, für die der p-Wert der Interaktion < 0,2 ist.

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

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: die Schilddrüse betreffende Ereignisse , Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Geschlecht (weiblich, männlich)

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Dulaglutid (0,75/1,5 mg) [°] , N = 293/295		Insulin glargin [°] , N = 296				
	weiblich		weiblich				
52 Wochen	145/135	1 (0,69)/6 (4,44)	131	1 (0,76)	0,90 [0,011; 71,404]; 1,000/ 6,05 [0,714; 280,218]; 0,120	0,90 [0,056; 14,561]; 1,000 [#] / 4,18 [0,935; 18,728]; 0,120 [#]	-0,001 [-0,119; 0,117]; 1,000/ 0,037 [-0,085; 0,157]; 0,136
	männlich		männlich				
52 Wochen	148/160	2 (1,35)/0 (0,0)	165	1 (0,61)	2,25 [0,116; 133,335]; 0,604/ 0,34 [0,000; 19,594]; 1,000	2,19 [0,225; 21,251]; 0,604 [#] / 0,14 [0,003; 7,034]; 1,000 [#]	0,007 [-0,103; 0,118], 0,925/ -0,006 [-0,115; 0,103]; 1,000
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) [#] Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.2.6.7.2.9.5.1							

Sicherheit/Nebenwirkungen, Ereignisse von besonderem Interesse: die Schilddrüse betreffende Ereignisse, Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE – Subgruppen (Effektmodifikation)Geschlecht

Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein $p < 0,2$ ($p = 0,052$) und deutete damit auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht.

Dulaglutid 0,75 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern die gleiche Anzahl Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE wie unter Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 0,75 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine höhere Anzahl Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE als Insulin glargin.

Dulaglutid 1,5 mg

Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg zeigte bei weiblichen Studienteilnehmern eine höhere Anzahl Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE als Insulin glargin. Hingegen zeigte Dulaglutid 1,5 mg bei männlichen Studienteilnehmern eine geringere Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE als Insulin glargin.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den verschiedenen Gruppen lassen sich keine validen Aussagen zur Effektmodifikation durch das Geschlecht treffen.

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.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegt die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie AWARD-4 (H9X-MC-GBDD) zum Vergleich von Dulaglutid und Insulin glargin mit oder ohne Metformin, jeweils in Kombination mit dem Mahlzeiteninsulin lispro, zugrunde. Für Dulaglutid, kombiniert mit dem kurzwirksamen Insulin lispro, soll der Zusatznutzen gegenüber einer intensivierten Insulintherapie dargestellt werden.

Primärer Endpunkt der Studie AWARD-4 war die Änderung des HbA_{1c}-Werts von Studienbeginn bis Woche 26, als einer der sekundären Studienendpunkte wurde die HbA_{1c}-Änderung bis Woche 52 erfasst. Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von weniger als 7 % (< 7 %) und von 6,5 % oder weniger ($\leq 6,5$ %) erreichten, außerdem die Anteile der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, ohne dass es zu nächtlichen oder schweren Hypoglykämien kam, die Änderung von Körpergewicht und BMI sowie verschiedene Score-Werte aus Erhebungen zur Lebensqualität. Darüber hinaus wurden eine Reihe zusammengesetzter Endpunkte (*Composite Endpoints*) als Maß für die Morbidität ausgewertet, insbesondere die Anteile der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 %/ $\leq 6,5$ % erreicht hatten, ohne dabei an Gewicht zuzunehmen und ohne dass Hypoglykämien auftraten. Alle genannten Endpunkte wurden sowohl für den Zeitpunkt 26 Wochen als auch 52 Wochen ausgewertet.

Unter den prädefinierten Endpunkten waren die Anteile von Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien sowie die Änderung von Körpergewicht und BMI als sicherheitsrelevante Endpunkte festgelegt. Weitere sicherheitsrelevante Endpunkte waren als "Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse" solche UE, die als Hinweise auf mögliche Effekte von Dulaglutid auf das Pankreas oder die Schilddrüse interpretiert werden konnten, sowie – als für einen GLP-1 Rezeptoragonisten typische unerwünschte Ereignisse – die gastrointestinalen Symptome Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Gemäß VerfO waren die verfügbaren Daten den Abschnitten Morbidität, Sicherheit/Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität in folgender Weise zugeordnet:

Morbidität

- Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert
 - Veränderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert
 - Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 %
 - Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- 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 oder als Hypoglykämierate (Ereignis pro Patient pro ein Jahr))
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE
- SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE
- UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod

- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
 - das Pankreas betreffende Ereignisse
 - die Schilddrüse betreffende Ereignisse

In der folgenden Tabelle sind diejenigen patientenrelevanten Endpunkte gelistet, für die sich auf Basis der Studie AWARD-4 ein Zusatznutzen gezeigt hat und die im vorliegenden Dossier detailliert beschrieben sind:

Tabelle 4-173: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Mortalität*	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle Anteil der Patienten mit HbA _{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - Composite Endpoints (Erreichen eines HbA _{1c} < 7 % im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes)	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
kardiovaskuläre Morbidität** Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinter-ventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinter-ventionen)) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
zerebrovaskuläre Morbidität*** Zerebrovaskuläre Ereignisse, wie Schlaganfall oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigen Komitee bestätigt. Weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC dargestellt.	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität[#]	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D	kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
APPADL/IW-SP	kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
LBSS	kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr)		
	geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
Todesfälle	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE	geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod	höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial	Hinweis
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ** Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) *** Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Es wurden <i>Preferred Terms</i>, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den <i>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</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SMBG: <i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Morbidität

Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert:

Das Ausmaß der glykämischen Kontrolle wurde durch die Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Um ein Bild über die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der Patientenpopulation zu erhalten, wurde außerdem ermittelt, wie viele Patienten (in Prozent der Behandlungsgruppe) einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % erreichen konnten. Diese Zielerreichung wurde außerdem zu den typischen unerwünschten Wirkungen einer glukosesenkenden Behandlung in Beziehung gesetzt, indem die Anteile der Patienten ermittelt wurden, die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten, ohne dass Hypoglykämien und/oder einer Gewichtszunahme auftraten. Zusätzlich wurden diese Anteile für die verschiedenen Arten von Hypoglykämien ermittelt (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin von initial 8,40 %, 8,46 % und 8,53 % um 1,59 %, 1,64 % bzw. 1,41 % gesunken. Für beide Dosierungen von Dulaglutid war die HbA_{1c}-Reduktion signifikant größer als unter Insulin glargin (Tabelle 4-38).

Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte wieder etwas angestiegen, lagen aber für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg bzw. Insulin glargin um 1,42 %, 1,48 % und 1,23 % unter den mittleren Ausgangswerten, der Vorteil gegenüber Insulin glargin war also für beide Dosierungen von Dulaglutid nach wie vor signifikant (Tabelle 4-38).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD % [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -0,17 [-0,33; -0,02]; 0,015/-0,22 [-0,38; -0,07]; 0,015

52 Wochen: -0,19 [-0,37; -0,02]; 0,014/-0,25 [-0,42; -0,07]; 0,005

Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells war für beide Zeitpunkte zu diesen Ergebnissen konsistent durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c}-Werts um 1,57/1,63 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu 1,40 % für Insulin glargin zum Zeitpunkt 26 Wochen und 1,34/1,41 % im Vergleich zu 1,15 % zum Zeitpunkt 52 Wochen konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-38).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD % [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -0,17 [-0,33; -0,01]; 0,020/-0,23 [-0,39; -0,07]; 0,004

52 Wochen: -0,20 [-0,38; -0,01]; 0,018/-0,26 [-0,45; -0,08]; 0,005

Effektmodifikation in Subgruppen

In Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Änderung des HbA_{1c}-Werts" wurden Interaktions-p-Werte < 0,2 für die Merkmale Geschlecht (nur für Woche 26, p = 0,151), Ethnizität (26 Wochen, p = 0,130/52 Wochen, p = 0,072), Abstammung (26 Wochen, p = 0,188/52 Wochen, p = 0,093), Erkrankungsdauer (26 Wochen, p = 0,033/52 Wochen, p = 0,065) und BMI-Ausgangswertes (26 Wochen, p = 0,098/52 Wochen, p = 0,016) ermittelt.

Die weitere Prüfung ergab für keines dieser Merkmale Hinweise auf eine Effektmodifikation, wobei für das Merkmal Abstammung wegen der geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen keine valide Aussage zur Effektmodifikation möglich war (Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Anteile Patienten mit HbA_{1c}-Werten < 7 % und ≤ 6,5 %

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % erreichten, bei 69,0 % und 67,6 % für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 56,8 % für Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren diese Anteile in allen Behandlungsgruppen leicht gesunken und lagen bei 56,3/58,5 % für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 49,3 % für Insulin glargin. Mit beiden Dosierungen Dulaglutid in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin erreichten zu beiden Zeitpunkten signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % als mit Insulin glargin plus Insulin lispro (Tabelle 4-39).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 1,69 [1,194; 2,392]; 0,003/1,59 [1,125; 2,248]; 0,008

52 Wochen: 1,33 [0,950; 1,852]; 0,096/1,45 [1,039; 2,032]; 0,029

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 43,0 % bzw. 48,0 % für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 37,5 % für Insulin glargin. Der Unterschied zu Insulin glargin war nur für Dulaglutid 1,5 mg signifikant. Zum Zeitpunkt 52 Wochen lagen diese Anteile bei 34,7 % bzw. 36,7 % für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 30,4 % für Insulin glargin, der Vorteil für Dulaglutid war für beide Dosierungen lediglich numerisch (Tabelle 4-39).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 1,26 [0,894; 1,762]; 0,189/1,54 [1,097; 2,158]; 0,012

52 Wochen: 1,22 [0,853; 1,736]; 0,279/1,33 [0,935; 1,896]; 0,112

Effektmodifikation in Subgruppen

Für den Endpunkt "Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %" ergaben Subgruppenanalysen lediglich für das Merkmal Erkrankungsdauer einen Interaktions-p-Wert < 0,2 (p = 0,091), die weitere Prüfung ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Erkrankungsdauer (Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

Für den Endpunkt "Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %" ergab sich für kein untersuchtes Merkmal ein Interaktions-p-Wert < 0,2 (Abschnitt 4.3.1.3.2.3).

Studienabbrüche wegen unzureichender glykämischer Kontrolle

Insgesamt brachen zehn Patienten die Studie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle ab, davon waren sieben Patienten (2,39 %) mit Dulaglutid 0,75 mg, ein Patient (0,34 %) mit Dulaglutid 1,5 mg und zwei Patienten (0,68 %) mit Insulin glargin behandelt worden (Tabelle 4-40).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

3,60 [0,676; 35,712]; 0,105/0,50 [0,008; 9,664]; 1,000

Effektmodifikation in Subgruppen

Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen unzureichender glykämischer Kontrolle" ergaben Subgruppenanalysen für kein Merkmal einen Interaktions-p-Wert < 0,2 (Abschnitt 4.3.1.3.2.4).

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

Das Körpergewicht blieb unter Dulaglutid weitgehend stabil oder zeigte eine Tendenz zur Reduktion, während die Patienten in der Insulin glargin-Gruppe im Mittel deutlich (im Bereich zwischen 2 kg und 3 kg) zunahmen. Der Unterschied zu Insulin glargin war sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen für beide Dosierungen Dulaglutid signifikant (Tabelle 4-50).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD kg [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/-3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001

52 Wochen: -2,03 [-2,78; -1,27]; < 0,001/-3,23 [-3,99; -2,48]; < 0,001

Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigte diese Ergebnisse (Tabelle 4-50).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD kg [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/-3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001

52 Wochen: -2,02 [-2,88; -1,17]; < 0,001/-3,31 [-4,17; -2,45]; < 0,001

Effektmodifikation in Subgruppen

Für den Endpunkt "Veränderungen des Körpergewichtes" ergaben Subgruppenanalysen für die Merkmale Geschlecht (26 Wochen, $p = 0,17$ /52 Wochen, $p = 0,16$), Länder-Herkunft (26 Wochen, $p = 0,73$ /52 Wochen, $p = 0,12$) und Erkrankungsdauer (26 Wochen, $p = 0,10$ /52 Wochen, $p = 0,15$) Interaktions-p-Werte < 0,2.

Die weitere Prüfung ergab für keines dieser Merkmale Hinweise auf eine Effektmodifikation, wobei für das Merkmal Länder wegen der geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen keine valide Aussage zur Effektmodifikation möglich war (Abschnitt 4.3.1.3.2.10).

Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion von $\geq 3/5/10$ %

Der Vorteil von Dulaglutid hinsichtlich der Gewichtsentwicklung drückte sich auch im Anteil derjenigen Patienten aus, denen es gelang, ihr Körpergewicht um mindestens 3 %, 5 % oder 10 % des Ausgangswerts zu reduzieren.

Bis Woche 26 erreichten unter Dulaglutid 17,0 % (0,75 mg) bzw. 22,7 % (1,5 mg) der Patienten eine Gewichtsreduktion um 3 % oder mehr, unter Insulin glargin waren es 5,4 %. Nach 52 Wochen lagen die entsprechenden Anteile bei 16,6 %, 22,4 % und 5,8 %. Die Unterschiede gegen Insulin glargin waren für beide Zeitpunkte und beide Dosierungen Dulaglutid signifikant (Tabelle 4-51).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 3,55 [1,966; 6,401]; < 0,001/5,11 [2,876; 9,080]; < 0,001

52 Wochen: 3,25 [1,818; 5,793]; < 0,001/4,70 [2,675; 8,250]; < 0,001

Die Anteile der Patienten, die ihr Gewicht um mindestens 5 % oder sogar 10 % senken konnten, waren in allen Gruppen naturgemäß geringer, drücken aber einen ähnlichen Unterschied aus wie bei der Gewichtsreduktion um ≥ 3 % (Tabelle 4-51).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

Gewichtsreduktion um ≥ 5 %

26 Wochen: 4,75 [1,867; 14,290]; $< 0,001$ /5,42 [2,158; 16,175]; $< 0,001$

52 Wochen: 3,38 [1,363; 9,501]; 0,004/4,98 [2,101; 13,614]; $< 0,001$

Gewichtsreduktion um ≥ 10 %

26 Wochen: 7,20 [0,595; Inf]; 0,121/15,81 [1,952; Inf]; 0,007

52 Wochen: 11,39 [1,249; Inf]; 0,029/11,51 [1,263; Inf]; 0,029

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte "Gewichtsreduktion um ≥ 3 oder ≥ 5 %" für die Merkmale Alter (< 65 , ≥ 65), Geschlecht und Erkrankungsdauer ($<$ mediane Dauer, $\geq$ mediane Dauer) durchgeführt. Zwar ergaben sich für die Erkrankungsdauer Interaktions-p-Werte $< 0,2$, allerdings waren die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet, so dass nicht von einer Effektmodifikation durch die Erkrankungsdauer auszugehen ist (Abschnitt 4.3.1.3.2.10 und 4.3.1.3.2.11).

Veränderungen des BMI

Der Verlauf des BMI korrespondierte mit der Gewichtsentwicklung. Die Behandlung mit Dulaglutid konnte den BMI der Patienten konstant halten, wohingegen die Behandlung mit Insulin glargin zu einer deutlichen Zunahme des BMI führte. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war für beide Dulaglutid-Dosierungen zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (Tabelle 4-52).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -0,79 [-1,03; -0,55]; $< 0,001$ /-1,20 [-1,44; -0,96]; $< 0,001$

52 Wochen: -0,79 [-1,03; -0,55]; $< 0,001$ /-1,20 [-1,44; -0,96]; $< 0,001$

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ließen trotz der für Geschlecht und Erkrankungsdauer gefundenen Interaktions-p-Werte $< 0,2$ nicht auf eine Effektmodifikation durch diese beiden Merkmale schließen (Abschnitt 4.3.1.3.2.13).

Damit zeigte sich unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins eine günstigere Entwicklung des Körpergewichts als unter Insulin lispro in Kombination mit Insulin lispro.

Blutglukosekontrolle - Composite Endpoints:

Neben den bereits oben dargestellten Endpunkten "Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $< 7 \%$ " und "Anteile Patienten mit einer Gewichtsreduktion um $\geq 3, 5$ oder 10% " wurde im Rahmen der Studie AWARD-4 ermittelt, wieviele Patienten einen HbA_{1c}-Wert $< 7 \%$ bzw. $\leq 6,5 \%$ erreichten, ohne dass Hypoglykämien insgesamt sowie Hypoglykämien verschiedener Art, jeweils definiert anhand der klinischen Symptomatik und/oder auf Basis der Unterschreitung eines Schwellenwerts von $< 54 \text{ mg/dL}$ ($3,0 \text{ mmol/L}$) oder $\leq 70 \text{ mg/dL}$ ($3,9 \text{ mmol/L}$), auftraten. In weitere zusammengesetzte Endpunkte wurde die Gewichtsentwicklung eingeschlossen.

Im Einzelnen wurden die folgenden zusammengesetzten Endpunkte betrachtet:

- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$ ohne Gewichtszunahme
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} $< 7 \%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $< 7 \%$ erreichen und eine Gewichtsreduktion im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens $3/5/10 \%$ aufweisen

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die wichtigsten kombinierten Endpunkte zusammengefasst:

Tabelle 4-174: Übersicht der Ergebnisse für die wichtigsten *Composite Endpoints*.

	Dulaglutid°		Insulin glargin°				
	0,75 mg n (%)	1,5 mg n (%)		n (%)	OR*	95 % KI*	p-Wert*
Blutglukose-Schwellenwert von < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)							
HbA _{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatischer Hypoglykämien							
Woche 26	35,0	38,2		25,4	1,59 1,82	1,101; 2,286 1,265; 2,613	0,013 < 0,001
Woche 52	30,0	32,4		20,0	1,71 1,91	1,159; 2,527 1,300; 2,818	0,007 < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien							
Woche 26	61,0	62,6		40,4	2,31 2,47	1,647; 3,248]; 1,754; 3,3473	< 0,001 < 0,001
Woche 52	50,9	50,6		34,3	1,99 1,96	1,413; 2,795] 1,392; 2,757	< 0,001 < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme							
Woche 26	29,2	37,5		8,9	4,22 6,11	2,594; 6,850 3,788; 9,850	< 0,001 < 0,001
Woche 52	22,7	26,2		7,9	3,45 4,16	2,065; 5,796 2,494; 6,938	< 0,001 < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
Woche 26	16,2	22,9		5,4	3,43 5,25	1,861; 6,309 2,906; 9,484	< 0,001 < 0,001
Woche 52	12,3	15,6		4,6	2,87 3,81	1,435; 6,068 1,946; 7,89	0,001 < 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien							
Woche 26	26,0	36,0		7,9	4,12 6,60	2,470; 6,896 4,001; 10,877	< 0,001 < 0,001
Woche 52	20,9	23,6		6,4	3,85 4,51	2,205; 6,738 2,592; 7,830	< 0,001 < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien							
Woche 26	29,2	37,1		8,9	4,22 6,01	2,594; 6,850 3,728; 9,701	< 0,001 < 0,001
Woche 52	22,7	25,8		7,9	3,45 4,08	2,056; 5,796 2,445; 6,813	< 0,001 < 0,001
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien							
Woche 26	26,0	36,0		7,9	4,12 6,60	2,470; 6,869 4,001; 10,877	< 0,001 < 0,001
Woche 52	20,9	23,6		6,4	3,85 4,51	2,205; 6,738 2,592; 7,830	< 0,001 < 0,001

	Dulaglutid°		Insulin glargin°				
	0,75 mg n (%)	1,5 mg n (%)		n (%)	OR*	95 % KI*	p-Wert*
Blutglukose-Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)							
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
Woche 26	20,9	20,7	12,9		1,80	1,140; 2,827	0,011
					1,77	1,124; 2,795	0,013
Woche 52	18,8	19,6	12,5		1,62	1,016; 2,576	0,041
					1,71	1,077; 2,716	0,022
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien							
Woche 26	24,5	32,7	6,1		5,03	2,870; 8,827	< 0,001
					7,53	4,336; 13,063	< 0,001
Woche 52	18,8	19,6	5,0		4,39	2,371; 8,132	< 0,001
					4,64	2,512; 8,581	< 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien							
Woche 26	54,5	53,8	28,2		3,05	2,145; 4,334	< 0,001
					7,53	4,336; 3,063	< 0,001
Woche 52	44,0	44,0	26,8		2,15	1,508; 3,069	< 0,001
					4,64	2,512; 8,581	< 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion von ≥ 3 %							
Woche 26	12,6	16,7	2,9		4,92	2,181; 12,483	< 0,001
					6,83	3,100; 17,054	< 0,001
Woche 52	10,1	14,2	2,5		4,39	1,826; 12,080	< 0,001
					6,44	2,773; 17,352	< 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion von ≥ 5 %							
Woche 26	7,9	6,2	1,1		7,97	2,344; 41,939	< 0,001
					6,08	1,726; 32,690	0,001
Woche 52	5,4	7,3	1,1		5,29	1,468; 28,738	0,004
					7,24	2,105; 38,394	< 0,001
Anteil Patienten mit einem HbA _{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion von ≥ 10 %							
Woche 26	1,1	1,8	0		keine Angaben aufgrund kleiner Fallzahlen		
Woche 52	1,8	1,5	0		keine Angaben aufgrund kleiner Fallzahlen		
° + Insulin lispro (± Metformin)							
*obere Zahlenreihe Dula 0,75 mg vs. Insulin glargin, untere Zahlenreihen Dula 1,5 mg vs. Insulin glargin							
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio							

Für alle in Tabelle 4-174 dargestellten kombinierten Endpunkte waren die Anteile der Patienten, die diese Endpunkte – also eine HbA_{1c} -Reduktion unter 7 % ohne die jeweils definierte Art der Hypoglykämie bzw. ohne diese Hypoglykämie und ohne Gewichtszunahme – erreichten, unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg signifikant höher als in der Insulingruppe.

Die Anteile der Patienten, die diese Endpunkte erreicht hatten, sanken im zweiten Halbjahr der Behandlung regelmäßig, waren also für alle hier dargestellten kombinierten Endpunkte und für alle Behandlungsgruppen in Woche 52 niedriger als in Woche 26. Das Verhältnis zwischen den beiden Dulaglutid-Gruppen und der Insulin glargin-Gruppe blieb dabei jedoch etwa gleich bzw. die OR stiegen in der Regel sogar leicht an, so dass der relative Vorteil für Dulaglutid mit der Zeit möglicherweise leicht wächst.

Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der Studie mit HbA_{1c}-Ausgangswerten $\geq 7,5\%$ - $\leq 11,0\%$ zu den Endpunkten der Morbidität:

Da in der NVL HbA_{1c}-Werte bis 7,5 % als zielkonform betrachtet werden, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle Patienten mit HbA_{1c}-Ausgangswerten von 7,5 % bis 11,0 % ($\geq 7,5\%$ - $\leq 11,0\%$) erfasst und für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte analysiert wurden:

Morbidität

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

Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalysen konnten die Ergebnisse aus der ITT-Population für die definierte Teilpopulation im Wesentlichen bestätigt werden.

Die Ergebnisse für die *Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert* sind für die Subpopulation sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 52 Wochen und nur für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-38).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD % [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -0,16 [-0,34; 0,02]; 0,081/-0,18 [-0,36; 0,00]; 0,055

52 Wochen: -0,20 [-0,40; 0,01]; 0,061/-0,22 [-0,42; -0,01]; 0,038

Hinsichtlich des *Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten*, waren die Ergebnisse für die Subpopulation zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-39).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 1,58 [1,082; 2,316]; 0,018/1,37 [0,932; 2,002]; 0,109

52 Wochen: 1,28 [0,885; 1,856]; 0,189/1,39 [0,953; 2,023]; 0,087

Die Ergebnisse der Subpopulation zum *Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % erreichten*, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu Insulin glargin gleichwertig und Dulaglutid 1,5 mg numerisch im Vorteil (Tabelle 4-39).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 1,04 [0,709; 1,532]; 0,832/1,31 [0,890; 1,925]; 0,171

52 Wochen: 1,01 [0,672; 1,533]; 0,944/1,20 [0,796; 1,811]; 0,384

Die Ergebnisse der Subpopulation zum *Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))*, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 52 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-47).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 1,57 [0,931; 2,649]; 0,089/1,43 [0,835; 2,444]; 0,191

52 Wochen: 1,59 [0,912; 2,774]; 0,100/1,82 [1,047; 3,158]; 0,032

Die Ergebnisse der Subpopulation zum *Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))*, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-47).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 3,04 [2,050; 4,501]; $< 0,001$ /2,53 [1,699; 3,764]; $< 0,001$

52 Wochen: 2,16 [1,436; 2,338]; $< 0,001$ /2,23 [1,482; 3,371]; $< 0,001$

Die Ergebnisse der Subpopulation zum *Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))*, sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-47).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 4,93 [2,598; 9,366]; $< 0,001$ /6,16 [3,258; 11,651]; $< 0,001$

52 Wochen: 3,03 [1,518; 6,053]; $< 0,001$ /3,48 [1,748; 6,916]; $< 0,001$

Für den Endpunkt *Veränderung des Körpergewichtes* sind die Ergebnisse der Subpopulation zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-50).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD % [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: -2,03 [-2,69; -1,37;]; $< 0,001$ /-2,95 [-3,66; -2,25]; $< 0,001$

52 Wochen: -1,79 [-2,63; -0,95]; $< 0,001$ /-2,86 [-3,74; -1,99]; $< 0,001$

Kardiovaskuläre Morbidität:

Kardiovaskuläre Ereignisse waren in allen Behandlungsgruppen im Studienverlauf selten. Nach 52 Wochen war innerhalb der Dulaglutid-Behandlungsgruppen bei sechs (2,0 %)/fünf (1,7 %) Patienten und unter Insulin glargin Behandlung bei zwölf (4,1 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten. Zwei dieser Ereignisse verliefen tödlich, beide in der Insulin glargin Behandlungsgruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren ohne statistische Signifikanz (Tabelle 4-55).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

0,49 [0,150; 1,450]; 0,231/0,41 [0,111; 1,266]; 0,138

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (< 65, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer) ergaben in keinem Fall Interaktions-p-Werte < 0,2 (Abschnitt 4.3.1.3.2.14).

Zerebrovaskuläre Morbidität:

Nach 52 Wochen war insgesamt bei sechs (2,1 %)/zwei (0,7 %) der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und bei zwei (0,7 %) Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis dokumentiert worden. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant (Tabelle 4-58).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 3,07 [0,543; 31,324]; 0,175/0,50 [0,008; 9,664]; 1,000

52 Wochen: 3,07 [0,543; 31,324]; 0,175/1,00 [0,072; 13,928]; 1,000

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (< 65, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Erkrankungsdauer (< mediane Dauer, ≥ mediane Dauer) ergaben in keinem Fall Interaktions-p-Werte < 0,2 (Abschnitt 4.3.1.3.2.15).

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität:

Innerhalb des Abschnitts "Nichtkardiale, nichtzerebrale vaskuläre Morbidität" wurde nach mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität sowie nach nichtzerebralen neurologischen Erkrankungen differenziert. Der Einteilung lagen Zusammenfassungen aus den *System Organ Classes (SOC) Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere* (mikrovaskuläre Morbidität) *vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebe* (makrovaskuläre Morbidität) und *Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes* (Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen) zugrunde. Für keine der Gruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-61).

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer (Abschnitt 4.3.1.3.2.17).

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität:**EQ-5D**

Im Rahmen des EQ-5D, eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Quantifizierung der Lebensqualität, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-66).

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben für den *UK population based index score* keine Interaktions-p-Werte $< 0,2$. Im Rahmen des *EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score* ergaben die Subgruppenanalysen für das Merkmal Erkrankungsdauer einen Interaktions-p-Wert von 0,126 sowie nicht gleichgerichtete Effekte in den Gruppen, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied (Abschnitt 4.3.1.3.2.18 und 4.3.1.3.2.19).

APPADL

Mit dem Fragebogen zur Erfassung der *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living* (APPADL) ließ sich anhand des Gesamtwerts ein numerischer Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) gegenüber Insulin glargin ermitteln (Tabelle 4-69).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD % [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4316/0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3110

52 Wochen: 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4557/0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0884

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben für das Geschlecht ein $p = 0,188$. Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet, zeigten aber keine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer auszugehen (Abschnitt 4.3.1.3.2.20).

IW-SP

Mit dem Fragebogen zum *Impact of weight on Self-Perceptions* (IW-SP), einem Instrument, das spezifisch den Einfluss von Übergewicht auf die Lebensqualität erfassen soll, fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg nach 26 Wochen und nach 52 Wochen. Dulaglutid 0,75 mg zeigte nur numerische Unterschiede im Vergleich zu Insulin glargin (Tabelle 4-69).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

MWD % [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 0,06 [-0,07; 0,19]; 0,3500/0,14 [0,01; 0,27]; 0,0392

52 Wochen: 0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2970/0,23 [0,10; 0,37]; 0,0005

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben für keine der untersuchten Subgruppen Interaktions-p-Werte $< 0,2$ (Abschnitt 4.3.1.3.2.21).

Die Ergebnisse aus APPADL und IW-SP spiegeln den gewichtsreduzierenden Effekt von Dulaglutid wider.

LBSS

Mit einem Instrument zur Erfassung des Einflusses von Hypoglykämien auf die Lebensqualität (*Low Blood Sugar Survey*, LBSS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-69).

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für die Unterabschnitte des LBSS durchgeführt. Für den *Behaviour Section Score*, mit dem der Einfluss von Hypoglykämien auf das Verhalten gemessen werden soll, ergab sich ein möglicher Einfluss der Erkrankungsdauer auf das Verhalten der Patienten im Hinblick auf mögliche Hypoglykämien. Für den *Worry Section Score* zur Erfassung der Besorgnis hinsichtlich möglicher Hypoglykämien ergaben die Subgruppenanalysen für das Geschlecht einen Interaktions-p-Wert $< 0,2$ und nicht gleichgerichtete Effekte, jedoch keine Signifikanz (Abschnitt 4.3.1.3.2.22 und 4.3.1.3.2.23).

Sicherheit-/Nebenwirkung:**Hypoglykämien:**

Als Schwellenwert für Hypoglykämien waren Blutglukosewerte $< 54 \text{ mg/dL} \triangleq 3,0 \text{ mmol/L}$ und $\leq 70 \text{ mg/dL} \triangleq 3,9 \text{ mmol/L}$ festgelegt, dabei wurde unterschieden nach bestätigten symptomatischen, asymptomatischen, nächtlichen, nicht nächtlichen und schweren Hypoglykämien, die als Gruppen zusätzlich zur Gesamtzahl aller Hypoglykämien ausgewertet wurden.

Analysiert wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie sowie die Anzahl von Hypoglykämien pro Patient in einem Jahr.

Hypoglykämien (Gesamt):

Der Anteil der Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt 26 Wochen eine Hypoglykämie mit Werten $< 54 \text{ mg/dL}$ aufgetreten war, lag bei 72,3 % und 66,0 % unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und bei 71,5 % unter Insulin glargin. Für den Schwellenwert $\leq 70 \text{ mg/dL}$ lagen diese Anteile naturgemäß höher, bei 88,4 %, 85,9 % und 89,5 % für Dulaglutid 0,75 mg, 1,5 mg und Insulin glargin. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen waren diese Anteile auf 78,8 %, 72,2 % und 74,2 % für den Schwellenwert $< 54 \text{ mg/dL}$ und auf 90,1 %, 86,6 % und 90,2 % für den Schwellenwert von $\leq 70 \text{ mg/dL}$ gestiegen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-77).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

Blutglukose-cut-off Wert $< 54 \text{ mg/dL}$

26 Wochen: 1,04 [0,724; 1,486]; 0,843/0,77 [0,544; 1,096]; 0,147

52 Wochen: 1,29 [0,878; 1,888]; 0,196/0,90 [0,624; 1,297]; 0,571

Blutglukose-cut-off Wert $\leq 70 \text{ mg/dL}$

26 Wochen: 0,89 [0,532; 1,493]; 0,661/0,72 [0,435; 1,178]; 0,187

52 Wochen: 0,99 [0,575; 1,700]; 0,967/0,70 [0,423; 1,174]; 0,177

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr ($< 54 \text{ mg/dL}$), berechnet auf Basis der ersten 26 Wochen, belief sich auf 15,8 und 12,3 unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und 16,0 unter Insulin glargin. Für den Zeitraum von 52 Wochen waren die Raten mit 13,7, 11,7 und 14,3 etwas geringer. Es gab keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 4-76).

Die Raten von Hypoglykämien pro Patient pro Jahr (≤ 70 mg/dL) auf Basis von 26 Wochen waren 52,3 und 43,8 unter Dulaglutid 0,75 bzw. 1,5 mg und 63,2 unter Insulin glargin. Für 52 Wochen ergaben sich Raten von 47,4, 41,5 und 55,9 Ereignissen pro Patient pro Jahr (Tabelle 4-78). Die Rate von Hypoglykämien, die im Unterschied zur Zahl der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode auch rezidivierende Hypoglykämien berücksichtigt, war damit unter Dulaglutid 1,5 mg sowohl bis zum Zeitpunkt 26 als auch 52 Wochen statistisch signifikant niedriger als unter Insulin glargin.

Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 1,05 [0,83; 1,32]; 0,704/0,84 [0,66; 1,06]; 0,134

52 Wochen: 1,04 [0,83; 1,31]; 0,716/0,90 [0,72; 1,13]; 0,380

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,85 [0,72; 1,00]; 0,052/0,71 [0,60; 0,84]; $< 0,001$

52 Wochen: 0,88 [0,75; 1,03]; 0,116/0,76 [0,64; 0,89]; $< 0,001$

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen für Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer ergaben, dass für die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie eine Effektmodifikation durch das Alter nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Hypoglykämieraten ergaben die Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2.24 und 4.3.1.3.2.28).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Auf Basis der 26 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten, symptomatischen Hypoglykämie (< 54 mg/dL) für Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg 67,8 % und 59,5 % und für Insulin glargin 71,5 %. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen stiegen diese Anteile auf 75,3 %, 68,0 % und 69,2 %. Für beide Zeiträume war der Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid numerisch. Mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie (≤ 70 mg/dL) trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 82,9 % bzw. 78,4 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg sowie bei 82,4 % der Patienten unter Insulin glargin auf. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen waren diese Anteil auf 85,6 %, 80,8 % bzw. 83,7 % gestiegen. Der Unterschied gegenüber Insulin glargin zu Gunsten von Dulaglutid war für beide Zeiträume numerisch (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-77).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 1,08 [0,766; 1,524]; 0,660/0,75 [0,537; 1,052]; 0,096

52 Wochen: 1,36 [0,948; 1,960]; 0,094/0,95 [0,670; 1,346]; 0,772

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 1,04 [0,676; 1,588]; 0,872/0,77 [0,514; 1,166]; 0,220

52 Wochen: 1,16 [0,738; 1,814]; 0,526/0,82 [0,533; 1,247]; 0,346

Die Rate von Hypoglykämien < 54 mg/dL [≤ 70 mg/dL] pro Patient pro Jahr lag bis Woche 26 bei 13,2 [38,5] und 10,4 [32,2] für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 16,0 [44,4] für Insulin glargin. Die entsprechenden Raten für den Zeitraum bis Woche 52 betrugen 11,5 [35,0], 10,1 [31,0] und 7,1 [39,9]. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren für den Schwellenwert < 54 mg/dL statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-76). Lag der Definition für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien ein Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL zugrunde, so ergab sich für Dulaglutid 1,5 mg eine statistisch signifikant niedrigere Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr als unter Insulin glargin (Tabelle 4-78).

Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 1,15 [0,89; 1,48]; 0,272/0,89 [0,69; 1,14]; 0,353

52 Wochen: 1,13 [0,89; 1,45]; 0,313/0,97 [0,76; 1,23]; 0,779

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,91 [0,75; 1,10]; 0,324/0,75 [0,62; 0,91]; 0,003

52 Wochen: 0,96 [0,80; 1,16]; 0,684/0,82 [0,68; 0,99]; 0,036

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie < 54 mg/dl ergaben, dass sich eine Effektmodifikation durch das Alter nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Hypoglykämierate (< 54 mg/dL) gab es nicht-gleichgerichtete Effekte für Männer/Frauen, jedoch ohne statistische Signifikanz, so dass hinsichtlich der Rate von Hypoglykämien nicht von einer Effektmodifikation durch das Geschlecht auszugehen ist (Abschnitt 4.3.1.3.2.25).

Für den konservativen Schwellenwert von 70 mg/dL ergaben die Subgruppenanalysen für die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer. Die für Männer und Frauen nicht-gleichgerichteten Effekte hinsichtlich der Hypoglykämierate waren nicht signifikant, so dass auch für diese Größe nicht von einer Effektmodifikation auszugehen ist (Abschnitt 4.3.1.3.2.29).

Zusammenfassend ergeben sich für die Patienten mit mindestens einer bestätigten, symptomatischen Hypoglykämie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Rate bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL war für Dulaglutid 1,5 mg für beide zeiträume statistisch signifikant um 25 % bzw. 18 % niedriger als unter Insulin glargin. Dies könnte als Hinweis darauf interpretiert werden, dass unter Dulaglutid 1,5 mg auch in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin seltener rezidivierende Hypoglykämien auftreten als unter Insulin glargin.

Asymptomatische Hypoglykämien:

Die Anteile der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie mit Blutglukosewerten < 54 mg/dl [≤ 70 mg/dl] lagen bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 19,2 [61,3] % bzw. 17,9 [59,8] % unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und bei 23,7 [67,1] % unter Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren diese Anteile auf 26,4 [67,1] %, 22,0 [65,6] % und 27,5 [70,2] % gestiegen. Für beide Schwellenwerte und beide Zeiträume bestand zwischen den Behandlungsgruppen ein numerischer Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid (beide Dosierungen) (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-77).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 0,76 [0,513; 1,133]; 0,179/0,70 [0,468; 1,046]; 0,081

52 Wochen: 0,95 [0,657; 1,363]; 0,766/0,74 [0,511; 1,086]; 0,125

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,78 [0,553; 1,088]; 0,142/0,73 [0,520; 1,021]; 0,066

52 Wochen: 0,87 [0,612; 1,230]; 0,426/0,81 [0,574; 1,149]; 0,240

Die Rate asymptomatischer Hypoglykämien < 54 mg/dL [≤ 70 mg/dL] lag bis Woche 26 bei 1,9 [12,7] und 1,2 [10,1] für Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und bei 1,6 [16,7] für Insulin glargin. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen waren diese Raten auf 1,6 [11,6], 1,0 [9,6] und 1,4 [14,2] gefallen.

Geht man von einem Schwellenwert von 54 mg/dL aus, so zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Rate asymptomatischer Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL war dagegen für Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant niedriger als für Insulin glargin (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-78).

Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 0,81 [0,47; 1,40]; 0,448/0,67 [0,39; 1,17]; 0,162

52 Wochen: 0,81 [0,47; 1,42]; 0,468/0,69 [0,39; 1,20]; 0,187

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,77 [0,58; 1,03]; 0,082/0,62 [0,46; 0,84]; 0,002

52 Wochen: 0,78 [0,59; 1,04]; 0,089/0,65 [0,49; 0,87]; 0,003

Unter Dulaglutid wurde bei weniger Patienten als unter Insulin glargin mindestens einmal eine asymptomatische Hypoglykämie erfasst. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, bestand aber unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert und zu beiden Zeitpunkten.

Ebenfalls ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg zeigte sich für die Rate asymptomatischer Hypoglykämien < 54 mg/dL zu beiden Zeitpunkten. Dieser Unterschied war aber statistisch signifikant für die Rate asymptomatischer Hypoglykämien mit Glukosewerten ≤ 70 mg/dL.

Asymptomatische Hypoglykämien sind vor allem vor dem Hintergrund einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung von klinischer Relevanz.

Insbesondere für Patienten mit einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung ist die Auswahl eines Blutglukose-Schwellenwertes (≤ 70 mg/dL), bei dem das Einsetzen einer physiologischen Gegenregulation erwartet werden kann, ein konservatives Vorgehen im Hinblick auf die Sicherheit des Patienten. So kann auch eine signifikant verminderte Rate (Ereignis/Patient/Jahr) asymptomatischer Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe im Vergleich zu der Insulin glargin-Behandlungsgruppe als ein Beitrag zur Minimierung von Nebenwirkungen und damit zu einer verbesserten Patientensicherheit betrachtet werden.

Nächtliche Hypoglykämien:

Der Anteil Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL [≤ 70 mg/dL] betrug nach 26 Wochen 26,4 % [45,2] bzw. 26,8 % [46,7] für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und 36,9 [61,4] % für Insulin glargin. Nach 52 Wochen lagen diese Anteile bei 33,2 [53,8] %, 33,0 [54,3] % und 44,4 [67,5] %. Für beide Schwellenwerte und beide Zeitpunkte war der Unterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-77).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 0,61 [0,430; 0,869]; 0,006/0,62 [0,440; 0,888]; 0,008

52 Wochen: 0,62 [0,446; 0,870]; 0,005/0,62 [0,441; 0,862]; 0,005

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,52 [0,374; 0,722]; $< 0,001$ /0,55 [0,398; 0,768]; $< 0,001$

52 Wochen: 0,56 [0,401; 0,784]; $< 0,001$ /0,57 [0,410; 0,801]; 0,001

Die Raten nächtlicher Hypoglykämien mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL [≤ 70 mg/dL] pro Patient pro Jahr lagen nach 26 Wochen bei 1,6 [4,7] und 1,5 [3,7] für Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und bei 3,27 [9,2] unter Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren diese Raten mit 1,4 [3,9], 1,4 [3,5] und 2,8 [5,8] etwas niedriger. Die Unterschiede waren für beide Schwellenwerte und für beide Zeitpunkte statistisch signifikant günstiger für Dulaglutid (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-78).

Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 0,42 [0,28; 0,65]; $< 0,001$ /0,45 [0,29; 0,69]; $< 0,001$

52 Wochen: 0,40 [0,27; 0,60]; $< 0,001$ /0,50 [0,34; 0,75]; $< 0,001$

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,46 [0,33; 0,63]; $< 0,001$ /0,38 [0,28; 0,53]; $< 0,001$

52 Wochen: 0,46 [0,33; 0,62]; $< 0,001$ /0,43 [0,32; 0,59]; $< 0,001$

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer ergaben keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2.26 und 4.3.1.3.2.30).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass – unabhängig vom Schwellenwert für die Definition einer Hypoglykämie - sowohl der Anteil Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie als auch die Rate nächtlicher Hypoglykämien pro Patient pro Jahr unter Dulaglutid signifikant niedriger ist als unter Insulin glargin, obwohl Dulaglutid in der Studie mit einem Mahlzeiteninsulin kombiniert wurde. Dies ist auch deswegen hervorzuheben, weil ein häufiges Auftreten nächtlicher Hypoglykämien in der NVL zu den "schweren speziellen Stoffwechselentgleisung" gezählt wird, die "eine Einweisung in ein Krankenhaus mit fachdiabetologischer Abteilung zur stationären Behandlung" erforderlich machen (3). Bedenkt man zusätzlich das Phänomen der *hypoglycaemia unawareness*, so kann man zu der Befürchtung kommen, dass die Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien und die damit verbundenen Risiken möglicherweise systematisch unterschätzt werden.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL [≤ 70 mg/dL] lag nach 26 Wochen bei 69,2 [87,3] % bzw. 64,3 [84,9] % für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 68,5 [88,8] % unter Insulin glargin. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen wurden es 76,0 [89,4] %, 70,4 [85,6] % und 71,2 [89,5] % mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie. Über beide Erhebungszeiträume bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-77).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 1,03 [0,729; 1,465]; 0,854/0,83 [0,587; 1,167]; 0,280

52 Wochen: 1,28 [0,888; 1,855]; 0,183/0,96 [0,676; 1,378]; 0,844

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,87 [0,527; 1,431]; 0,579/0,71 [0,436; 1,147]; 0,159

52 Wochen: 0,99 [0,584; 1,674]; 0,966/0,70 [0,424; 1,142]; 0,150

Die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien < 54 mg/dL [≤ 70 mg/dL] pro Person pro Jahr wurde auf Basis der Ereignisse über 26 Wochen berechnet als 14,1 [47,4] und 10,8 [39,8] unter Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg und als 12,7 [43,5] unter Insulin glargin. Über 52 Wochen belief sich diese Rate auf 12,4 [43,3] 10,2 [37,8] und 11,4 [37,7] Ereignisse pro Patient pro Jahr. Die Rate nicht nächtlicher Hypoglykämien < 54 mg/dL pro Patient pro Jahr nach 26 Wochen war unter Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant geringer als unter Insulin glargin, der Vorteil für Dulaglutid 1,5 mg war numerisch. Die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien ≤ 70 mg/dL war für beide Zeiträume unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant niedriger als unter Insulin glargin (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-78).

Rate Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL

26 Wochen: 0,44 [0,21; 0,94]; 0,034/0,53 [0,25; 1,13]; 0,100

52 Wochen: 1,23 [0,97; 1,55]; 0,083/0,93 [0,73; 1,18]; 0,540

Blutglukose-cut-off Wert ≤ 70 mg/dL

26 Wochen: 0,91 [0,77; 1,08]; 0,280/0,77 [0,65; 0,90]; 0,002

52 Wochen: 0,95 [0,81; 1,12]; 0,529/0,81 [0,69; 0,96]; 0,012

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer ergaben lediglich für die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie < 54 mg/dL einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter (Abschnitt 4.3.1.3.2.27 und 4.3.1.3.2.31).

Zusammenfassend ließen sich für die Anteile der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie für keinen Zeitpunkt und keinen der beiden Schwellenwerte Hinweise auf eine Effektmodifikation erkennen.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie unter Berücksichtigung beider Schwellenwerte und die Rate nicht-nächtlicher Hypoglykämien (Ereignis/Patient/Jahr) unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von 54 mg/dL zeigte über 26/52 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war jedoch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikant geringer.

Schwere Hypoglykämien:

Die Anzahl der schweren Hypoglykämien war in der Studie insgesamt gering und betrug nach 26 Wochen für beide Schwellenwerte fünf (1,7 %) und vier (1,4 %) für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg sowie neun (3,1 %) für Insulin glargin. Nach 52 Wochen waren es sieben (2,4 %), acht (2,8 %) und 14 (4,8 %) der Patienten, ebenfalls unabhängig vom Schwellenwert. Für beide Erfassungszeiträume war die Anzahl bzw. der Anteil von Patienten mit schweren Hypoglykämien unter Dulaglutid numerisch geringer, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-77).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/0,44 [0,099; 1,611]; 0,262

52 Wochen: 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181/0,57 [0,203; 1,477]; 0,277

Unter Einschluss von drei Patienten, für die kein gemessener Blutglukosewert vorlag, wurde bis zum Zeitpunkt 52 Wochen für 32 Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie dokumentiert. Wegen der sehr geringen Fallzahl wurden keine Hypoglykämieraten pro Patient pro Jahr berechnet.

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer (Abschnitt 4.3.1.3.2.32).

Hypoglykämien (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % waren zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Todesfälle

Im Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Ende der *Follow-up*-Phase wurden drei Todesfälle unter Insulin glargin und je ein Todesfall unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg berichtet. Keiner der Todesfälle wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Die Anzahl der Todesfälle zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

0,33 [0,006; 4,200]; 0,624/0,33 [0,006; 4,171]; 0,624

Todesfälle (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der durchgeführte Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ waren zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

0,51 [0,009; 9,845]; 1,000/0,52 [0,009; 10,105]; 1,000

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer (Abschnitt 4.3.1.3.2.41).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*Patienten mit mindestens 1 SUE*

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 11,3/4,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) im Vergleich zu 12,8 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, mindestens ein SUE dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten 15,0/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg versus 18,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein SUE berichtet. Eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg war somit über den Zeitraum von 26 Wochen und auch über den Zeitraum von 52 Wochen einer Behandlung mit Insulin glargin gegenüber statistisch signifikant überlegen, wohingegen Dulaglutid 0,75 mg numerisch überlegen war (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 0,86 [0,524; 1,417]; 0,557/0,34 [0,166; 0,657]; $< 0,001$

52 Wochen: 0,79 [0,512; 1,224]; 0,293/0,45 [0,276; 0,740]; 0,001

Patienten mit mindestens 1 SUE (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % waren zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 0,91 [0,515; 1,589]; 0,729/0,37 [0,161; 0,782]; 0,005

52 Wochen: 0,85 [0,519; 1,389]; 0,515/0,57 [0,331; 0,975]; 0,039

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer (Abschnitt 4.3.1.3.2.42).

SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten

SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten waren (klassifiziert mittels PT) *Pneumonie*, *Angina pectoris*, *Erkrankungen der Koronararterien*, *Synkopen* und *Harnwegsinfektionen*. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4-79).

Unerwünschte Ereignisse*Patienten mit mindestens 1 UE*

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 73,7/68,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Vergleich zu 60,1 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, dokumentiert. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten 78,5/73,6 % Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) von mindestens einem UE im Vergleich zu 69,6 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, berichtet. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war über den Zeitraum von 26 Wochen statistisch signifikant höher in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen. Über den Zeitraum von 52 Wochen war dieser Unterschied für Dulaglutid 1,5 mg nur noch numerisch vorhanden (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

26 Wochen: 1,86 [1,312; 2,636]; $< 0,001$ /1,46 [1,042; 2,053]; 0,028

52 Wochen: 1,60 [1,099; 2,316]; 0,014/1,22 [0,850; 1,739]; 0,285

Patienten mit mindestens 1 UE

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ waren im Hinblick auf die Zahl der Patienten mit mindestens einem UE gleichgerichtet, jedoch war die Zahl der Patienten mit ≥ 1 UE nur unter Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant höher als unter Insulin glargin, für Dulaglutid 1,5 mg war der Unterschied numerisch (Tabelle 4-79).

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch Alter, geschlecht oder Erkrankungsdauer (Abschnitt 4.3.1.3.2.43).

Abbrüche wegen UE/Tod*Therapieabbrüche*

In allen Therapiegruppen war die Zahl der Patienten, die die Therapie aufgrund von UE/Tod abbrechen gering. In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen hatten zusammen genommen 21 (7,2%) bzw. 31 (10,5 %) Patienten (0,75 bzw. 1,5 mg) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod abgebrochen, während es in der Insulin glargin-Behandlungsgruppe 12 (4,1 %) der Patienten waren. Damit kam es zu statistisch signifikant weniger Therapieabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 1,5 mg und zu numerisch weniger als unter Dulaglutid 0,75 mg (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

1,83 [0,839; 4,154]; 0,110/2,78 [1,351; 6,062]; 0,003

Therapieabbrüche (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ waren zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch waren die Abbrüche unter Dulaglutid 0,75 mg nur numerisch seltener als unter Insulin glargin (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

1,46 [0,587; 3,747]; 0,408/2,95 [1,333; 7,009]; 0,005

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben hinsichtlich der Häufigkeit von Therapieabbrüchen für jedes der untersuchten Merkmale Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer Interaktions-p-Werte $< 0,2$. Für Alter und Erkrankungsdauer waren die Effekte gleichgerichtet, für das Geschlecht konnte eine Modifikation des Behandlungseffektes nicht ausgeschlossen werden (Abschnitt 4.3.1.3.2.45).

Studienabbrüche

Hinsichtlich der Anzahl bzw. des Anteils der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod die Studie abbrechen, zeigte der Gruppenvergleich keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-79).

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

1,30 [0,538; 3,222]; 0,547/1,99 [0,894; 4,646]; 0,072

Studienabbrüche (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % waren zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz. (Tabelle 4-79)

Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin:

OR [95 %-KI]; p-Wert:

1,29 [0,449; 3,830]; 0,638/2,48 [0,997; 6,710]; 0,042

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben für Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer einen Interaktions p-Wert $< 0,2$, jedoch keine Signifikanz, so dass für keines der Merkmale von einer Effektmodifikation auszugehen ist (Abschnitt 4.3.1.3.2.44).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt betrafen sowie solche UE, die möglicherweise im Zusammenhang mit Veränderungen des Pankreas oder der Schilddrüse stehen konnten.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit (Nausea), Diarrhoe, Erbrechen und Appetitlosigkeit* ermittelt.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 16,4/25,1 % der Patienten unter (0,75/1,5 mg) Dulaglutid und bei 2,4 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens eine Episode von *Übelkeit*, bei 15,4/16,6 % und 5,1 % Patienten mindestens eine Episode von *Diarrhoe*, bei 10,6/10,9 % und 1,4 % der Patienten mindestens eine Episode von *Erbrechen* und bei 6,1/8,8 % und bei keinem Patienten mindestens eine Episode von *Appetitlosigkeit* auf. Im gesamten Zeitraum von 52 Wochen stiegen diese Anteile nur noch geringfügig an. *Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* traten unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant häufiger aus als unter Insulin glargin (Tabelle 4-79).

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation mit einem *Baseline HbA_{1c}-Wert* $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % waren zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz (Tabelle 4-79).

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben für keines der Merkmale Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer Hinweise auf eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2.46 bis 4.3.1.3.2.49).

Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Es trat kein Fall einer gesicherten (adjudizierten) Pankreatitis auf (Tabelle 4-79).

Die Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat unter Dulaglutid 0,75 mg bei drei (1,0 %) und unter Dulaglutid 1,5 mg bei sechs (2,0 %) Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit möglichem Bezug zur Schilddrüse auf, unter Insulin glargin war dies bei zwei Patienten (0,7 %) der Fall. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4-79).

Effektmodifikation in Subgruppen

Subgruppenanalysen ergaben für das Merkmal Geschlecht einen Interaktions-p-Wert $< 0,2$, die geringe Fallzahl lässt jedoch keine validen Aussagen zu einer möglichen Effektmodifikation durch das Geschlecht zu (Abschnitt 4.3.1.3.2.50).

Abschließende Zusammenfassung zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der ZVT:

Für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (plus Insulin lispro ± Metformin) wird basierend auf einer direkt vergleichenden Studie ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Humaninsulin ± Metformin festgestellt.

Der Zusatznutzen zeigt sich durch die statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter der Behandlung von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) im Vergleich einer Behandlung mit Insulin glargin plus Insulin lispro ± Metformin.

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

Dabei kommt es unter der Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zu einer signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes im Vergleich zum Ausgangswert trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunehmen. Der Gruppenunterschied der Gewichtsveränderung ist statistisch signifikant. Dieser Einfluss machte sich in der Veränderung des BMI bzw. des Körpergewichts bemerkbar und steht in klarem Gegensatz zur negativen Beeinflussung dieser Größen durch die ZVT.

Im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin plus Insulin lispro ± Metformin (ZVT) konnte Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) den Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie und die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant senken.

Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zeigt seinen Vorteil gegenüber der ZVT insbesondere durch die Kombination von HbA_{1c}-Reduktion bei gleichzeitiger Reduktion des Körpergewichtes und einer Verminderung der Hypoglykämierate. So wurden im direkten Vergleich kombinierte Endpunkte, wie zum Beispiel erreichte HbA_{1c}-Werte < 7 % ohne nächtliche und/oder schwere Hypoglykämien und/oder ohne Gewichtszunahme, unter Dulaglutid signifikant häufiger erreicht als unter der ZVT.

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

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs gegenüber der ZVT zeigen, dass mit Dulaglutid eine bessere glykämischen Kontrolle bei verringerter Hypoglykämierate und ohne Gewichtszunahme erreicht werden kann. Dies steht im Gegensatz zur ZVT, die ein höheres Hypoglykämierisiko aufweist kombiniert mit einer häufig auftretenden Gewichtszunahme. Damit entspricht die Kombination von Dulaglutid und Insulin lispro als Alternative zu einer intensivierten Insulintherapie einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß AM-NutzenV und bedeutet eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-175: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebens- qualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-176: 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.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-177: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-179: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-180: 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 4-181: 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 4-182: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-183: 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde eine randomisierte, kontrollierte direkte Vergleichsstudie herangezogen, die die zweckmäßige Vergleichstherapie im Kontrollarm verwendet.

Die zur Bewertung herangezogene klinische Studie wurde anhand des *Consort*-Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E und Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Bewertung wurden die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll und -bericht) herangezogen und für den Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens die relevanten Ergebnisse im Dossier dargestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Endpunktebene mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet (Abschnitt 4.2.4)

Studienqualität:

Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice*. Es handelt sich somit um eine hochwertige Studie, die zudem von ausreichender Größe und daher grundsätzlich geeignet ist, Belege für einen Zusatznutzen zu liefern. Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen. Die Stufe der, der Bewertung zugrundeliegenden, Evidenz ist 1b.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4 als *hoch* bewertet.

Validität der Endpunkte:

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* berücksichtigt.

Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe:

Bei der, der Bewertung zu Grunde liegenden, Studie handelte es sich um eine randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte, klinische Studie der Evidenzstufe Ib.

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Endpunktebene mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet (Abschnitt 4.2.4).

Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial, auf Endpunktebene (ausgenommen der Lebensqualität) aber von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.1 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar.

Tabelle 4-184: Einstufung der Beleglage

Endpunkt	Ergebnissicherheit (Dulaglutid vs. Insulin glargin)	Einstufung
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Beleglage	
Mortalität*		
-	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert		
Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert	hoch/hoch	Hinweis
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle		
Anteil der Patienten mit HbA _{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %	hoch/hoch	Hinweis
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - Composite Endpoints		
(Erreichen eines HbA _{1c} < 7 % im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes)	hoch/hoch	Hinweis
kardiovaskuläre Morbidität**		
Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.	hoch/hoch	Hinweis
zerebrovaskuläre Morbidität***		
Zerebrovaskuläre Ereignisse, wie Schlaganfall oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigen Komitee bestätigt. Weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC dargestellt.	hoch/hoch	Hinweis
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität[#]	hoch/hoch	Hinweis

Endpunkt	Ergebnissicherheit (Dulaglutid vs. Insulin glargin)	Einstufung
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4	Beleglage	
Lebensqualität		
EQ-5D	mäßig/mäßig	Anhaltspunkt
APPADL/IW-SP	mäßig/mäßig	Anhaltspunkt
LBSS	mäßig/mäßig	Anhaltspunkt
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr)	hoch/hoch	Hinweis
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)	hoch/hoch	Hinweis
Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod	hoch/hoch	Hinweis
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	hoch/hoch	Hinweis
Todesfälle	hoch/hoch	Hinweis
Anzahl der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis
* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ** Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) *** Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Es wurden <i>Preferred Terms</i> , die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen berücksichtigt. Diese Ereignisse waren dabei unter den <i>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</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i> ; BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i> ; SMBG: <i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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 *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen*, die in der dem Dossier zugrunde liegende Studie weiter operationalisiert wurden.

In der genannten Studie wurden keine Endpunkte erhoben, die der *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben.

Die *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert, Veränderung zum Ausgangswert, Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Erreichen des *Target*, Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*, Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index (BMI)*, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und vaskuläre nichtkardiale und nicht-zerebrale Morbidität, operationalisiert.

Die Veränderung der Nüchternserumglukose (FSG: *Fasting Serum Glucose*), die (8-Punkt) Blutglukoseselbstkontrolle ((8-point) SMBG: *Self-Monitoring of Blood Glucose*), und die tägliche Gesamt-Insulindosis sind keine patientenrelevanten Endpunkte wurden jedoch unterstützend zur Blutglukosekontrolle unter Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 dargestellt.

Die *Lebensqualität* wurde anhand des EQ-5D, APPADL, IW-SP und LBSS operationalisiert.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte anhand der Endpunkte Hypoglykämien (Anzahl Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, sowie Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr), Todesfälle, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE), der SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten, der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) (Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE), der UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten und der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod. Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus/der Substanzklasse, der Dulaglutid angehört, bei der Nutzen-/Schadenabwägung potenziell von Bedeutung sein können, wie den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse, das Pankreas betreffende Ereignisse und die Schilddrüse betreffende Ereignisse betreffende Ereignisse.

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3 *Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien*. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse und ihre Zuordnung zum medizinischen Zusatznutzen findet sich in Tabelle 4-204.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* basiert auf einer qualitativ hochwertigen Studie mit Evidenzstufe Ib und es wurden validierte Endpunkte herangezogen, daher ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, *Hinweise/Anhaltspunkte* auf einen Zusatznutzen zu generieren (Tabelle 4-184).

Mortalität:

Da Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst, und als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes bewertet. Es gab zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-203), daher ergibt sich **kein Hinweis auf ein erhöhtes oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der ZVT.

Morbidität:Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert:

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

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 Diabetestherapie. Die NVL Typ 2 Diabetes sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA_{1c}-Wert innerhalb eines Korridors von 6,5 % bis 7,5 % liegt, und empfiehlt Zielwerte um 6,5 % oder darunter nur dann, wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können bzw. bei kurzer Erkrankungsdauer und in Abwesenheit von Begleiterkrankungen (3). In internationalen Leitlinien gilt ein HbA_{1c}-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (4, 5). Daher wurde auf der Basis der empfohlenen Zielwerte in Anlehnung an diese nationalen und internationalen Leitlinien der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 %, sowie $\leq 6,5$ % 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.

Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert

Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg war Insulin glargin in der Blutglukosekontrolle, gemessen anhand des HbA_{1c}, zum Zeitpunkt 26 sowie 52 Wochen statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-186).

Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg kam es nach 26 Wochen zu einer Reduktion des HbA_{1c} um durchschnittlich 1,59 %, 1,64 % im Vergleich zu einer Reduktion unter Insulin glargin um durchschnittlich 1,41 %. Es ergaben sich Mittelwertsdifferenzen von -0,17 % bzw. -0,22 % zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und Insulin glargin mit statistisch signifikantem Vorteil für Dulaglutid. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren die mittleren HbA_{1c}-Werte (für Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin) um 1,42 %, 1,48 % und 1,23 % reduziert und es ergaben sich statistisch signifikante Mittelwertsdifferenzen von -0,19 % bzw. -0,25 % zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und Insulin glargin. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse. Die Ergebnisse der Subpopulation, die nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, sind zu denen der ITT-Population bezüglich der Veränderung des HbA_{1c} gleichgerichtet. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte folglich die Robustheit des relevanten Therapieeffektes.

Bezüglich der Veränderung des HbA_{1c} zeigte sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Unter Dulaglutide 0,75 mg und 1,5 mg erreichten 69,0 % und 67,6 % der Patienten und unter Insulin glargin 56,8 % der Patienten einen HbA_{1c} < 7 %. Es ergaben sich OR von 1,69 und 1,59 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 56,3/58,5 % und 49,3 % der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und der Insulin glargingruppe einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und es ergaben sich OR von 1,33 und 1,45. Zum Zeitpunkt 26 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg bezüglich des Anteils Patienten, die einen HbA_{1c} < 7 % erreichten, gegenüber Insulin glargin statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-187). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch und Dulaglutid 1,5 mg hinsichtlich des Erreichens eines HbA_{1c} ≤ 7,0 % Insulin glargin statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-187). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem Baseline HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unterhalb von 7 % erreichten, sind für die Subpopulation und die ITT-Population gleichgerichtet, jedoch für die Subpopulation nur zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant.

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

Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 % erreichten, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 43,0/48,0 % bzw. 37,5 % für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bzw. Insulin glargin. Es ergaben sich OR 1,26 und 1,54 für den Vergleich von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 34,7/36,7 % und 30,4 % der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und der Insulin glargin Gruppe einen HbA_{1c}-Wert von ≤ 6,5 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,22 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,33. Zum Zeitpunkt 26 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch und Dulaglutid 1,5 mg hinsichtlich des Erreichens eines HbA_{1c} ≤ 6,5 % Insulin glargin statistisch signifikant überlegen und zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid in beiden Dosierungen numerisch überlegen (Tabelle 4-187). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem Baseline HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten, sind für die Subpopulation zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch zeigte sich für die Subpopulation im Vergleich zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg keine statistische Signifikanz.

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem HbA_{1c} von < 7 % bzw. ≤ 6,5 % zeigte sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren bis geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Nur eine geringe Anzahl Patienten brachen die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle ab, sieben (2,4 %) unter Dulaglutid 0,75 mg, einer (0,3 %) unter Dulaglutid 1,5 mg und zwei (0,7 %) unter Insulin glargin. Ein statistisches Signifikanzniveau wurde nicht erreicht (Tabelle 4-188).

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

Blutglukosekontrolle – HbA_{1c} - Composite Endpoints:

Das Auftreten von Hypoglykämien schränkt den therapeutischen Nutzen einer guten glykämischen Kontrolle nicht selten ein. Andererseits ist eine Therapie, die die Vermeidung von Hypoglykämien nur durch eine insuffiziente glykämische Kontrolle erreicht wenig zielführend. Das oberste Ziel ist bei einer antidiabetischen Einstellung daher eine individualisierte glykämische Kontrolle unter Vermeidung von insbesondere schweren Hypoglykämien, was am besten durch den Einsatz von Therapien gelingt, die kein oder ein geringes Hypoglykämierisiko besitzen. Aber auch die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar (3). Auf dieser Basis wurden kombinierte Endpunkte zur Bewertung herangezogen. Hierzu wurden die Anteile an Patienten ermittelt, bei denen sich ein HbA_{1c}-Wert <7 % erreichen ließ, ohne dass Hypoglykämien verschiedener Definitionen auftraten. Zusätzlich wurde die Gewichtsentwicklung in zusammengesetzte Endpunkte einbezogen. Insbesondere in fortgeschrittenen Phasen der Erkrankung mit zunehmender Insulinresistenz wird laut NVL Typ 2 Diabetes und auch internationalen Leitlinien neben der medikamentösen Diabetestherapie die Vermeidung einer Gewichtszunahme bzw. im günstigsten Fall eine Abnahme des Körpergewichts eine entscheidende Rolle und wird daher als wichtiges individuelles Therapieziel empfohlen (3, 5). Auch kann die Vermeidung einer Gewichtszunahme bzw. auch jede Gewichtsreduktion das Ergebnis der glykämischen Kontrolle positiv beeinflussen (Modul 3).

Die Beurteilung der Hypoglykämien erfolgte unter Berücksichtigung zweier Schwellenwerte: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), wobei ersterer der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (9) und letzterer Empfehlungen der EMA zur Planung bei Studien auf dem Gebiet von Diabetes mellitus (10) entspricht.

Tabelle 4-185: Hypoglykämiedefinitionen

Art der Hypoglykämie:	Definition:
bestätigt symptomatisch	Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
asymptomatisch	Ereignis ohne typische Anzeichen/Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
mit „vermutlich“ eingestuft symptomatisch	Ereignis mit typischen Anzeichen/Symptomen einer Hypoglykämie, ohne gemessene Blutglukosewerte, das aber aufgrund der Symptomatik wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde.
nächtlich	Jegliches Hypoglykämieereignis, das während der Schlafenszeit stattfand.
nicht-nächtlich	Jegliches Hypoglykämieereignis, das nicht während der Schlafenszeit stattfand.
unbestimmt	Ereignis ohne Angaben zu den typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
schwer	Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder Wiederbelebensmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde eine neurologische Regeneration, die der Normalisierung eines normalen Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde.
Quelle: Studienbericht (1)	

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL (3,0 mmol/L))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off < 54 mg/dL bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 35,0/38,2 % und unter Insulin glargin bei 25,4 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,59 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,82. Zum Zeitpunkt 52 Wochen Behandlung waren es 30,0/32,4 % und 20,0 % der Patienten. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,71 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,91. In beiden Dulaglutid Behandlungsgruppen erreichten sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von < 54 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 61,0/62,6 % und unter Insulin glargin-Behandlung bei 40,4 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 2,31 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 2,47. Zum Zeitpunkt 52 Wochen Behandlung hatte ein Anteil von 50,9/50,6 % und 34,3 % der Patienten diesen Endpunkt erreicht. Damit ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,99 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,96. In beiden Dulaglutid Behandlungsgruppen erreichten sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Auftreten nächtlicher/schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einem HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit *Baseline* $\leq 0\%$) erreicht hatten, unter einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg bei 29,2/37,5 % und unter einer Insulin glargin Behandlung bei 8,9 %. Zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten noch 22,7/26,2 % bzw. 7,9 % der Patienten diesen Endpunkt erreicht. In beiden Dulaglutid Behandlungsgruppen wiesen sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ auf, ohne an Gewicht zugenommen zu haben (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$))

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme (Zunahme des Gewichts seit *Baseline* $\leq 0\%$) und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien lag in den Dulaglutid-Armen bei 16,2/22,9 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei nur 5,4 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 3,43 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 5,25. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 12,3/15,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 4,6 % der Patienten unter Insulin glargin. Für Dulaglutid 0,75 mg ergab sich im Vergleich gegenüber Insulin glargin ein OR von 2,87 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 3,81. Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg erreichen (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert $< 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien, cut-off: $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$)

In den Dulaglutid-Armen 0,75 mg und 1,5 mg war der Patientenanteil, der einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien erreichte, bei 26,0/36,0 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 7,9 %. Im Gruppenvergleich ergaben sich dafür OR von 4,12 und 6,60 für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 20,9/23,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 6,4 % der Patienten unter Insulin glargin. Im Gruppenvergleich ergaben sich dafür OR von 3,85 und 4,51 für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg. Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien, cut-off: $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$)

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien lag in den Dulaglutid Behandlungsarmen bei 29,2/37,1 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 8,9 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 4,33 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 6,29. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 22,7/25,8 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 7,9 % der Patienten unter Insulin glargin. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg ein OR von 3,45/4,08. Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von schweren Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien, cut-off: $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$)

Bei einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ ($3,0\text{ mmol/L}$) war der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien in den Dulaglutid Behandlungsarmen bei 26,0/36,0 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 7,9 % mit Odds Ratios von 4,12 für den Vergleich Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin und 6,60 für den Vergleich Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 20,9/23,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 6,4 % der Patienten unter Insulin glargin. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 3,85 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 4,51. Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid erreichen (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$, ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von $< 54\text{ mg/dL}$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Zum Zeitpunkt 26 Wochen wiesen 20,9/20,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ auf ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien. Im Insulin glargin-Arm war dies bei 12,9 % der Patienten der Fall. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,80 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,77. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es 18,8/19,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und 12,5 % der Patienten unter Insulin glarginbehandlung. Dafür ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,62/1,71. Die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg führt sowohl Zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch 52 Wochen zu einem statistisch signifikant höheren Patientenanteil mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien als eine Behandlung mit Insulin glargin (Tabelle 4-189). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7% erreichten ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien, zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch nur zum Zeitpunkt 52 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant.

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von ≤ 70 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien lag in den Dulaglutid Behandlungsarmen bei 54,5/53,8 % (0,75/1,5 mg) und im Insulin glargin-Arm bei 28,2 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 3,05 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 2,97. Nach 52 Wochen Behandlung waren es 44,0/44,0 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 26,8 % der Patienten unter Insulin glargin. Dafür ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 2,15 und 2,15. Sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen $HbA_{1c} < 7\%$ und ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg als bei einer Behandlung mit Insulin glargin erreichen (Tabelle 4-189). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7 % erreichten ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien, zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von ≤ 70 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Der Patientenanteil mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien war in den Dulaglutid-Behandlungsarmen mit 24,5/32,7 % (0,75/1,5 mg) statistisch signifikant höher als im Insulin glargin-Arm mit 6,1 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 5,03 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 7,53. Zum Zeitpunkt 52 Wochen Behandlung waren es 18,8/19,6 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 5,0 % der Patienten unter Insulin glargin. Dafür ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 4,39 und 4,64. Sowohl zum Zeitpunkt 26 als auch 52 Wochen konnten statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher und schwerer Hypoglykämien bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg erreichen als unter Insulin glargin (Tabelle 4-189). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c} -Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} -Wert unterhalb von 7% erreichten ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien, zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien mit einem Blutglukose-cut-off von ≤ 70 mg/dL zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ und einer Gewichtsreduktion von $\geq 3/5/10\%$

Zum Zeitpunkt von 26 Wochen hatten 12,6/16,7 % der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen $HbA_{1c} < 7\%$ bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion von $\geq 3\%$ gegenüber dem Ausgangswert erreicht, während dies unter Insulin glargin nur bei 2,9 % der Patienten erreicht wurde. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 4,92 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 6,83. Nach 52 Wochen wiesen in den Dulaglutid-Behandlungsarmen (0,75/1,5 mg) 10,1/14,2 % der Patienten und 2,5 % der Patienten im Insulin glargin-Arm diese Kriterien auf. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 4,39 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 6,44. Zu beiden Zeitpunkten 26 und 52 Wochen war dieser Unterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-189).

Eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ (bei einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$) konnten in den beiden Dulaglutid Behandlungsgruppen 7,9/6,2 % (0,75/1,5 mg), aber im Insulin glargin-Arm nur 1,1 % der Patienten erreichen. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 7,97 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 6,08. Zum Zeitpunkt 52 Wochen lag dieser Patientenanteil in den Dulaglutid Behandlungsgruppen bei 5,4/7,3 % (0,75/1,5 mg), wohingegen der Anteil unter Insulin glargin Behandlung nur bei 1,1% lag. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 5,29 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 7,24. Zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen war dieser Unterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-189).

Zum Studienzeitpunkt 26 Wochen wiesen drei (1,1)/fünf (1,8 %) der Patienten, die mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ auf, während dies unter Insulin glargin keiner der Patienten erreichte. Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren es fünf (1,8)/vier (1,5 %) (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg) und weiterhin kein Patient unter Insulin glargin Behandlung. Statistisch signifikant war dieser Unterschied nur für den Zeitpunkt 26 Wochen, während sich zum Zeitpunkt 52 Wochen nur ein numerischer Unterschied darstellte (Tabelle 4-189).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ und einer Gewichtsreduktion von $\geq 3/5/10\%$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassung zu HbA_{1c} Veränderungen und „Composite“ Endpunkten:

In allen drei Behandlungsgruppen konnte eine signifikante Änderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen erreicht werden. Unter der „Intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT)“ (3) mit Insulin glargin und Insulin lispro wurde eine HbA_{1c}-Reduktion von 1,23 % erreicht, während unter Dulaglutid 0,75 mg mit Insulin lispro und Dulaglutid 1,5 mg mit Insulin lispro eine HbA_{1c}-Reduktion von 1,42 % bzw. 1,48 % erreicht werden konnte. Dabei war die HbA_{1c}-Reduktion zu beiden Zeitpunkten für beide Dulaglutid Behandlungsgruppen in der Kombination mit lispro statistisch signifikant größer als unter der ICT mit Insulin glargin und Insulin lispro.

Einerseits wird die ICT als die Therapieform mit dem höchsten Hypoglykämierisiko angesehen und andererseits soll eine möglichst optimale glykämische Einstellung im Bereich der empfohlenen Zielwerte nach Möglichkeit ohne das Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schwere Hypoglykämien) erreicht werden (3). Darüber hinaus soll auch eine weitere Gewichtszunahme vermieden bzw. nach Möglichkeit eine Gewichtsabnahme erreicht werden. Auf der Basis der obersten Ziele einer antidiabetischen Einstellung, eine adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme zu erreichen, wurden zusammengesetzte Endpunkte (*Composite* Endpunkte) eines HbA_{1c}-Wertes < 7%, ohne Hypoglykämien und/oder ohne Gewichtszunahme berücksichtigt. Diese *Composite Endpunkte* entsprechen den empfohlenen Behandlungszielen und ihr Erreichen ist somit von klinischer Relevanz für den Patienten (3).

Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen und Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, beide in Kombination mit Insulin lispro, signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7%, und damit eine glykämische Einstellung im Bereich der empfohlenen Zielwerte, als mit der Insulin glargin/Insulin lispro Behandlung.

Es erreichten signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 und Dulaglutid 1,5mg einen HbA_{1c}-Wert < 7% ohne Hypoglykämien unterschiedlicher Definition selbst unter Berücksichtigung eines niedrigen Blutglukosewertes von <54 mg/dL bzw. ohne eine Gewichtszunahme.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (Blutglukose-cut-off 54 mg/dL/3,0 mmol/L) lag für beide Dulaglutid Dosierungen zu beiden Zeitpunkten (26 und 52 Wochen) die absolute Risikoreduktion im Vergleich zu der Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro zwischen 16 und 22 %. Diese Risikoreduktion bewegte sich für den genannten „*Composite*“ Endpunkt unter Berücksichtigung eines Blutglukosegrenzwertes von 70mg/dL/3,9 mmol/L sogar zwischen 17 und 26% für beide Dulaglutid Dosierungen in der Kombination mit Insulin lispro verglichen mit Insulin glargin/Lispro. Insbesondere ist hervorzuheben, dass ca. ein Viertel der Patienten in der Dulaglutid 0,75mg Gruppe und sogar ca. ein Drittel der Patienten in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe aber nur ca. 6 % der Patienten in der Insulin glargin Gruppe, alle in Kombination mit Insulin lispro, einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ ohne eine Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien erreichten.

Daher ergibt sich insgesamt bezüglich der der HbA_{1c} -Senkung und der *Composite* Endpunkte ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* wurde weiterhin der Endpunkt Änderung des Körpergewichtes erfasst. Das Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des T2DM verknüpft. So ist ein erhöhter *Body Mass Index* (BMI) als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht üblicherweise mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige gezielte Gewichtsreduktion (1 - 3 kg) kann aber den Blutglukosespiegel senken. Eine Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (11). 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 (6).

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 ein substanzeigenes gesteigertes Hypoglykämierisiko ein gewichtsneutraler Effekt bis zu einer Gewichtsreduktion durch zahlreiche klinische Studien nachgewiesen (12-21) (Modul 2). In der Kombination mit Insulin lispro ist die mittlere Gewichtsentwicklung der Ausdruck des einerseits gewichtssteigernden Effekts von Insulin lispro und des andererseits gewichtsneutralen oder gewichtsreduzierenden Effekts von Dulaglutid. Neben dem Auftreten von Hypoglykämien ist die Gewichtszunahme der Patienten eine weitere unerwünschte Nebenwirkung von Insulinen (22) (Modul 2). Somit ist eine Patienten-individualisierte glykämische Kontrolle ohne eine Gewichtszunahme bzw. ohne Gewichtszunahme und ohne Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel (3) (Modul 3).

Veränderungen des Körpergewichtes

Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg änderte das Gewicht in dem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um 0,18/-0,87 kg und mit Insulin glargin um 2,41 kg. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergaben sich Mittelwertsdifferenzen von -2,15 kg bzw. -3,23 kg zwischen dem Dulaglutid 0,75 mg Studienarm bzw. dem Dulaglutid 1,5 mg Studienarm und Insulin glargin. Nach 52 Wochen zeigte sich eine Gewichtsänderung für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von 0,86/-0,35 kg im Vergleich zu einer Änderung um +2,89 kg unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergaben sich Mittelwertsdifferenzen von -2,03 kg bzw. -3,20 kg (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg). Zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich der Gewichtsveränderung zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-190). Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Für die Subpopulation sind die Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichtes zu denen der ITT-Population gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich der Änderungen des Körpergewichtes zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion $\geq 3/5/10$ % des Ausgangsgewichts

Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichten 17,0/22,7 % der Patienten unter Dulaglutid Behandlung (0,75/1,5 mg) und 5,4 % der Patienten unter Insulin glargin Behandlung eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 3,55 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 5,11. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 16,6/22,4 % bzw. 5,8 % der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 %. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg OR von 3,25/4,70. Zu beiden Zeitpunkten 26 und 52 Wochen war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-191).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥ 3 % zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Eine 5 %ige Gewichtsreduktion erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen 9,0/10,1 % der Patienten unter Dulaglutid Behandlung (0,75/1,5 mg) und lediglich 2,0 % der Patienten unter Insulin glargin Behandlung. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 4,75 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 5,42. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 7,6/10,8 % und 2,7 % der Patienten eine 5 %ige Gewichtsreduktion. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg OR von 3,38/4,98. Zu beiden Zeitpunkten 26 und 52 Wochen war dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant zu Gunsten von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg (Tabelle 4-191).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ konnte innerhalb der Dulaglutid Behandlungsgruppe noch für drei (1,0)/sieben (2,5 %) (0,75/1,5 mg) der Patienten dokumentiert werden, wohingegen keiner der Patienten unter Insulin glargin Behandlung diese Gewichtsreduktion erreichte. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg OR von 7,20/15,81. Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen konnten fünf (1,7)/fünf (1,8 %) der Patienten unter Dulaglutid (0,75/1,5 mg) eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ nachweisen und unter Insulin glargin kein Patient. Dafür ergaben sich im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin OR von 11,39 und 11,51 für Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg. Zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, war Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-191). Dulaglutid 0,75 mg war im Vergleich zu Insulin glargin zum Zeitpunkt 26 Wochen numerisch und zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikant im Vorteil (Tabelle 4-191).

Bezüglich des Anteils Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ zeigte sich **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren bis geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Veränderungen des BMI

Unter einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin veränderte sich der BMI in einem Zeitraum von 26 Wochen durchschnittlich um 0,21/-0,20 kg/m² bzw. um 1,01 kg/m². Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg eine Mittelwertsdifferenz von -0,79 kg/m² und für Dulaglutid 1,5 mg eine Mittelwertsdifferenz von -1,20 kg/m². Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich eine Änderung des BMI für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg von 0,57/0,09 kg/m² im Vergleich zu 2,89 kg/m² unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergaben sich für Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg Mittelwertsdifferenz von -0,79/-1,20 kg/m². Zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, war Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-192).

Bezüglich der Veränderungen des BMI zeigte sich **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins zeigt sich unter der Therapie mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg eine günstigere Entwicklung des Körpergewichts als unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Wie bereits dargestellt, konnte unter der Behandlung mit Dulaglutid ein signifikant größerer Anteil von Patienten eine glykämische Kontrolle im Zielbereich ohne Gewichtszunahme im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Therapie erreichen. Darüber hinaus konnte trotz der Zugabe von Insulin lispro zu beiden Zeitpunkten 26 und 52 Wochen unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg eine mittlere Gewichtsreduktion und unter Dulaglutid 0,75 mit Insulin lispro im Wesentlichen eine neutrale Gewichtsentwicklung erreicht werden. Der Unterschied zu der deutlichen mittleren Gewichtszunahme unter der Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro war für beide Dulaglutid Dosierungen zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant. So lag die mittlere Gewichts-differenz zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin bei 3,23 kg was bei einem Ausgangs-gewicht von 91,00 kg einer Reduktion von knapp 4 % entspricht. Dies spiegelt sich auch im Anteil der Patienten wider, die eine Gewichtsreduktion von ≥ 3 % erzielen konnten. Dieser Anteil lag zu beiden Zeitpunkten, 26 und 52 Wochen, für die Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsguppe bei 22 – 23 % und für die Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe bei ca. 17% signifikant über dem Anteil von nur 5-6 % in der Insulin glargin Behandlungsgruppe. Für eine Gewichtsreduktion von ≥ 5 % lag die absolute Risikoreduktion zu Gunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin bei 5 – 9 %. Dieser Einfluss machte sich auch im Verlauf des BMI bemerkbar.

Somit kann für einen signifikant größeren Anteil der Patienten neben einer glykämischen Kontrolle im empfohlenen Zielbereich ohne Gewichtszunahme unter der Behandlung mit Dulaglutid trotz Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin im Vergleich zu einer ICT, für einen signifikant größeren Anteil der Patienten eine Gewichtsreduktion von ≥ 3 bzw. $\geq 5\%$ erreicht werden. Entsprechend der Einschätzung und Empfehlungen der Fachgesellschaften im Rahmen der NVL Typ 2 Diabetes kann eine solche Gewichtsentwicklung selbst zu einer Verbesserung des glykämischen Status führen, aber auch positive Effekte auf Begleiterkrankungen wie Blutdruck und Lipidstatus aufweisen (3, 4, 23).

Daher ergibt sich bezüglich der Veränderung des Körpergewichtes und des BMI ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kardiovaskuläre Morbidität:

Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) bei 2,0/1,7 % der Patienten und unter Insulin glarginbehandlung bei 4,1 % der Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis ein. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 0,49 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 0,41. Die Behandlungsunterschiede waren für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis ohne statistische Signifikanz (Tabelle 4-193). Insgesamt ergaben sich in der Studie keine Hinweise, dass eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75mg mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. einer erhöhten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse verbunden ist.

Bezüglich der kardiovaskulären Morbidität zeigte sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Zerebrovaskuläre Morbidität:

Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) bei 2,1/0,3 % der Patienten und unter Insulin glarginbehandlung bei 0,7 % der Patienten mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis ein. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 3,07 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 0,50. Zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Insulin glargin bei 2,1/0,7 % und 0,7 % der Patienten mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis dokumentiert. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 3,07 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,00. Es ergaben sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 4-194). Die Studiendaten lieferten keine Hinweise, dass unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg vermehrt zerebrovaskuläre Ereignisse auftreten.

Bezüglich der zerebrovaskulären Morbidität zeigte sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität:

Zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei jeweils 4,8 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 6,4 % der Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin mindestens ein vaskuläres Ereignis auf. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg und für Dulaglutid 1,5 mg jeweils ein OR von 0,73. Zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde bei 7,2/6,1 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und bei 8,1 % der Patienten unter Insulin glarginbehandlung mindestens ein vaskuläres Ereignis dokumentiert. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 0,88 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 0,74. Es ergaben sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch 52 Wochen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (Tabelle 4-195). Bei keinem der analysierten *System Organ Classes*, *High Level Terms* oder *Preferred Terms* traten statistisch signifikante Unterschiede auf (Tabelle 4-195).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, welches unter die Gruppierung „Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen“ (Zusammenfassung der Ereignisse aus *SOC Erkrankungen des Nervensystems* und *Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes*) fällt, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 2,1/1,7 % der Patienten unter Dulaglutid-Behandlung (0,75/1,5 mg) und bei 3,0 % der Patienten unter Insulin glarginbehandlung. Zum Zeitpunkt 52 Wochen lag die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis „Nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen“ im Dulaglutid-Arm 0,75 mg/1,5 mg bei 3,8/1,7 % und im Insulin glargin-Arm bei 3,4 % der Patienten. Es ergaben sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch 52 Wochen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (Tabelle 4-195).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, welches unter die Gruppierung „Nichtkardiale, nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität“ (Zusammenfassung der Ereignisse aus *SOC Erkrankungen des Nervensystems*, *Erkrankungen des Auges* und *Erkrankungen der Niere*) fällt, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 4,8/3,7 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 5,4 % der Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis „Nichtkardiale, nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität“ im Dulaglutid-Arm 0,75 mg/1,5 mg auf 6,8/3,7 % und im Insulin glargin-Arm auf 6,8 % der Patienten gestiegen. Es ergaben sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch 52 Wochen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (Tabelle 4-195).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, welches unter die Gruppierung „Nichtkardiale, nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität“ (Zusammenfassung der Ereignisse aus *SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes*) fällt, lag zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 0,0/1,0 % der Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und bei 0,7 % der Patienten unter Behandlung mit Insulin glargin. Zum Zeitpunkt 52 Wochen war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis „Nichtkardiale, nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität“ im Dulaglutid-Arm 0,75 mg/1,5 mg auf 0,3/1,4 % und im Insulin glargin-Arm auf 1,4 % der Patienten gestiegen. Es ergaben sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch 52 Wochen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (Tabelle 4-195).

Bezüglich der vaskulären nichtkardialen und nichtzerebralen Morbidität zeigte sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Als *Patient Report Outcomes* wurden in der AWARD-4 Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), die Fähigkeit der Patienten physische Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen (APPADL), der Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung der Patienten (IW-SP) sowie der Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypoglykämien und Sorge vor Hypoglykämien (LBSS) dargestellt.

EQ-5D:

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich weder anhand der Einzelfragen des EQ-5D noch anhand des EQ-5D Index zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-196; Tabelle 4-197). Auch bezüglich des EQ-5D-VAS zeigten sich weder zum Zeitpunkt 26 Wochen noch zum Zeitpunkt 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-198). Da es sich beim EQ-5D (Einzelfragen, Index und VAS) um ein krankheitsübergreifende generisches Messinstrument handelt, erscheint die Sensitivität nicht ausreichend, um den Einfluss der Effekte krankheitsspezifischer Symptome auf die Lebensqualität zu erfassen und zu messen.

Bezüglich des EQ-5D zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

APPADL/IW-SP:*APPADL*

Bezüglich des APPADL Gesamtwertes konnte für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen ein numerischer aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin festgestellt werden (Tabelle 4-199).

Bezüglich des APPADL zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

IW-SP

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnten zu Gunsten von Dulaglutid 1,5 mg gezeigt werden, Dulaglutid 0,75 mg zeigte nur numerische Unterschiede im Vergleich zu Insulin glargin (Tabelle 4-199).

Bezüglich des IW-SP zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und **ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

LBSS:

Bezogen auf den LBSS konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-200).

Bezüglich des LBSS zeigte sich **kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Sicherheit/Nebenwirkungen:Hypoglykämien:

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und bestehenden makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde z. B. in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Sitagliptin und Saxagliptin (70, 71) vom G-BA bereits festgestellt. Hypoglykämien können zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (72). Bestimmte Personengruppen sind akut besonders gefährdet, wenn sie eine Hypoglykämie erleiden (wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren). Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit, kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen und bedingt für den Patienten einen erheblichen Verlust der Mobilität und eine eingeschränkte Berufstätigkeit. 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 (34).

Um eine praxisrelevante Beurteilung von Hypoglykämien zu gewährleisten, wird wie eingangs erläutert die langfristige Blutglukosesenkung bei der Bewertung von Hypoglykämien berücksichtigt. Der HbA_{1c}-Wert ist ein indirektes Maß für den mittleren Blutglukosewert etwa der letzten acht Wochen (mittleres Alter der Erythrozyten). Der HbA_{1c}-Wert ist der wichtigste Parameter um die längerfristige Blutglukosekontrolle zu erfassen. Allerdings ist seine Aussagekraft hinsichtlich des Erreichens von Therapiezielen limitiert, wenn er ohne Zusammenhang zur Häufigkeit von Hypoglykämien bzw. der Gewichtsentwicklung betrachtet wird.

Die Erfassung/Dokumentation von Hypoglykämie Ereignissen erfolgte unter Berücksichtigung zweier Blutglukose Schwellenwerte: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), wobei ersterer der klinischen Leitlinie der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (*American Diabetes Association*) (9) und letzterer Empfehlungen der EMA zur Planung bei Studien für das Gebiet der Erkrankung des Diabetes mellitus (10) entspricht. Untersucht wurden jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie und die Rate pro Patient pro 1 Jahr bezüglich bestätigter symptomatischer, asymptomatischer, nächtlicher und nicht-nächtlicher Hypoglykämien sowie schwerer Hypoglykämien.

Hypoglykämien (Gesamt)

Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg war Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL numerisch geringer (Tabelle 4-201).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26/52 Wochen bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant unter Dulaglutid 1,5 mg gesenkt (Tabelle 4-202).

Bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie. Jedoch zeigte sich bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien

Unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg war Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL numerisch kleiner (Tabelle 4-201).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Hypoglykämierate pro Patienten pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26/52 Wochen bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant unter Dulaglutid 1,5 mg gesenkt (Tabelle 4-202).

Bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie. Jedoch zeigte sich bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Asymptomatische Hypoglykämien

Eine Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg hat zur Folge, dass die Anzahl der Patienten mit mindestens einer asymptomatischen Hypoglykämie sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL numerisch geringer als in der Vergleichsgruppe war (Tabelle 4-201).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26/52 Wochen bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant unter Dulaglutid 1,5 mg gesenkt (Tabelle 4-202).

Bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie. Jedoch zeigte sich bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

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 bei statistisch signifikant weniger Patienten zum Auftreten mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie (Tabelle 4-201).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26/52 Wochen zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin (Tabelle 4-202).

Bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Nicht-nächtliche Hypoglykämien

Bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg konnten im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer nicht-nächtlichen Hypoglykämie gezeigt werden (Tabelle 4-201).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung der beobachteten Rate über 26/52 Wochen bei einem Schwellenwert von < 54 mg/dL zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL war die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant unter Dulaglutid 1,5 mg gesenkt (Tabelle 4-202).

Bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie. Jedoch zeigte sich bezüglich der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von ≤ 70 mg/dL **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Schwere Hypoglykämien

Bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg konnten im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie gezeigt werden (Tabelle 4-201).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zeigte sich sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von < 54 mg/dL als auch von ≤ 70 mg/dL **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Analysen zur Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr waren wegen der sehr geringen Zahl nicht möglich.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Die Ergebnisse dieser Subpopulation hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (gesamt, bestätigt symptomatisch, asymptomatisch, nächtlich, nicht-nächtlich, schwer) waren zum Zeitpunkt 26 sowie 52 Wochen und für einen Blutglukose-cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) und ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Insgesamt ergibt sich durch die Verringerung der Hypoglykämie-Ereignisse, insbesondere der nächtlichen Hypoglykämien (Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und bezogen auf Hypoglykämien (jeglicher Definition) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Todesfälle:

Während der Studie (Randomisierung bis nach Ende der *Follow-up*-Phase) traten drei Todesfälle unter Insulin glarginbehandlung und je einer unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75/1,5 mg auf. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg jeweils ein OR von 0,33. Diese sehr geringe Anzahl der Todesfälle erreichte keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-203). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Todesfälle sind zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:*Patienten mit mindestens 1 SUE*

Zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 11,3/4,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) im Vergleich zu 12,8 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, mindestens ein SUE dokumentiert. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 0,86 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 0,34. Zum Zeitpunkt 52 Wochen trat bei 15,0/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 und 1,5 mg versus 18,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein SUE auf. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 0,79 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 0,45. Zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen war Dulaglutid 0,75 mg numerisch und Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-203). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE sind zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der Vergleichstherapie und **ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten

Zum Zeitpunkt 52 Wochen traten die PT *Pneumonie, Angina pectoris, Erkrankungen der Koronararterie, Synkope* und *Harnwegsinfektionen* in mindestens 1 % der Patienten auf. Hinsichtlich der einzelnen PT konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4-203).

Bezüglich der SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Unerwünschte Ereignisse:*Patienten mit mindestens 1 UE*

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurde bei 73,7/68,8 % der Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Vergleich zu 60,1 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, dokumentiert. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,86 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,46. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen berichteten 78,5/73,6 % Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) von mindestens einem UE im Vergleich zu 69,6 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,60 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,22. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant höher (Tabelle 4-203). Für Dulaglutid 1,5 mg war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant höher und zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch höher als unter Insulin glarginbehandlung (Tabelle 4-203). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE war zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen statistisch signifikant höher unter Dulaglutid 0,75 mg als unter Insulin glargin. Unter Dulaglutid 1,5 mg war dieser Behandlungsunterschied zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen numerisch vorhanden, aber nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE sind zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz.

Hinsichtlich der SUE zeigte sich ein Hinweis auf ein geringeres Schadenspotential für Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin. Der Anteil der Patienten die ein UE berichteten lag bei Dulaglutid höher als bei Insulin glargin, die UE betrafen vorallem den Gastrointestinaltrakt. Daraus ergibt sich bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der Vergleichstherapie und **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** (26 Wochen) bzw. **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** (52 Wochen) von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten

Zum Zeitpunkt 52 Wochen traten die PT *Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Influenza, Harnwegsinfektionen, Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Bronchitis, Gelenkschmerzen (Arthralgie)* und *periphere Ödeme* in mindestens 5 % der Patienten auf. Statistisch signifikante Unterschiede konnten lediglich für *Verdauungsstörungen (Dyspepsie)* festgestellt werden (Tabelle 4-203). *Verdauungsstörungen (Dyspepsie)* traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 3,4/9,2 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und bei 0,3 % der Patienten unter Insulin glargin auf. Typisch für einen GLP-1-Rezeptoragonisten konnten diesbezüglich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Dulaglutid festgestellt werden (Tabelle 4-203).

Bezüglich der UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten zeigte sich mit Ausnahme der Verdauungsstörungen **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Abbrüche wegen UE/Tod:*Therapieabbrüche*

In allen Therapiegruppen war die Zahl der Patienten, die die Therapie aufgrund UE/Tod abbrachen gering. In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen hatten 21 (7,2 %) bzw. 31 (10,5 %) Patienten (0,75 bzw. 1,5 mg) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod abgebrochen, während es in der Insulin glargin Behandlungsgruppe 12 (4,1 %) Patienten waren. Damit kam es zu numerisch weniger Therapieabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 0,75 mg und zu statistisch signifikant weniger Therapieabbrüchen als unter Dulaglutid 1,5 mg. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,83 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 2,78. Damit kam es zu numerisch weniger Therapieabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 0,75 mg und zu statistisch signifikant weniger Therapieabbrüchen als unter Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-203). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten, die die Therapie abbrachen sind zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg gegenüber der Vergleichstherapie und **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Studienabbrüche

In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen hatten 4,8 % bzw. 7,1 % (0,75 bzw. 1,5 mg) der Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod abgebrochen, während es in der Insulin glargin Behandlungsgruppe 3,7 % der Patienten waren. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,30 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 1,99. Damit kam es zu numerisch weniger Studienabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg (Tabelle 4-203). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse weitgehend. Es kam zu statistisch signifikant weniger Studienabbrüchen unter Insulin glargin als unter Dulaglutid 1,5 mg und zu numerisch weniger als unter Dulaglutid 0,75 mg. Die Ergebnisse für die Subpopulation sind hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Studie abbrachen, demnach zu denen der ITT-Population gleichgerichtet, jedoch unterschiedlich bezüglich der Signifikanz.

Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Ergänzend zu den Daten der gesamten unerwünschten Ereignisse wurden auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (aufgrund des Wirkmechanismus oder der Verabreichungsform von Dulaglutid) dargestellt. Darunter fielen neben Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betrafen insbesondere solche unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Veränderungen des Pankreas oder der Schilddrüse stehen könnten.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen trat bei 16,4/25,1 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg und bei 2,4 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens eine Episode von *Übelkeit*, bei 15,4/16,6 % und 5,1 % der Patienten mindestens eine Episode von *Diarrhoe*, bei 10,6/10,9 % und 1,4 % der Patienten mindestens eine Episode von *Erbrechen* und bei 6,1/8,8 % und bei keinem Patienten mindestens eine Episode von *Appetitlosigkeit* auf. Im gesamten Zeitraum von 52 Wochen war der Anteil Patienten mit gastrointestinalen UE annähernd gleich wie während der ersten 26 Studienwochen: Mindestens eine Episode von *Übelkeit* erlebten 17,8/25,8 % bei einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg und 3,4 % bei einer Behandlung mit Insulin glargin, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Diarrhoe* war 15,7/16,6 % und 6,1 %, der Anteil Patienten mit mindestens einer Episode von *Erbrechen* 10,6/12,2 % und 1,7 % und der Anteil Patienten mit *Appetitlosigkeit* 6,1/9,2 % bzw. 0 % unter Insulin glargin Therapie. Im Gruppenvergleich konnten über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen, wie für einen GLP-1-Rezeptoragonisten erwartet, bezüglich der den Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse (*PT: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Appetitlosigkeit*) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg festgestellt werden (Tabelle 4-203), jedoch waren die meisten dieser Ereignisse mild bis moderat. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, welche nur Patienten mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % berücksichtigt, bestätigte die Ergebnisse. Die Ergebnisse der Subpopulation zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignis (*Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Appetitlosigkeit*) sind zu denen der ITT-Population qualitativ wie quantitativ gleichgerichtet und konsistent bezüglich der Signifikanz. Die geringe Zunahme von gastrointestinalen UE im zweiten gegenüber dem ersten Studienhalbjahr weist darauf hin, dass die Störungen vor allem zu Beginn der Behandlung auftraten.

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis den Gastrointestinaltrakt betreffend zeigte sich **ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Das Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Es konnte kein Fall von anerkannter Pankreatitis festgestellt werden (Tabelle 4-203).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis das Pankreas betreffend zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen trat unter Dulaglutid-Behandlung bei 1,0 %/2,0 % der Patienten (0,75/1,5 mg) und unter Insulin glargin bei 0,7 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis – Schilddrüse auf. Im Gruppenvergleich gegenüber Insulin glargin ergab sich für Dulaglutid 0,75 mg ein OR von 1,52 und für Dulaglutid 1,5 mg ein OR von 3,05. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4-203).

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis die Schilddrüse betreffend zeigte sich **kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial** von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

Insgesamt ergibt sich **kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** unter einer Therapie mit Dulaglutid, welches eine Herabstufung des festgestellten Zusatznutzens rechtfertigen würde.

Subgruppen:

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren *Alter, Geschlecht* und *Erkrankungsdauer* durchgeführt. Es gab für die Nutzendimensionen *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit/Nebenwirkung* keinen Hinweis für signifikant unterschiedliche Behandlungseffekte in diesen Subgruppen.

Auch bezüglich der *a priori* festgelegten Subgruppenanalysen nach *Alter, Geschlecht, Ethnizität, Abstammung, Ländereffekte, Erkrankungsdauer, BMI, Metformin-Behandlung* und *Vorbehandlung mit Insulin* für die Veränderung des HbA_{1c} bzw. des Körpergewichtes konnten bei detaillierter Ergebnisanalyse keine Hinweise für signifikant unterschiedliche Behandlungseffekte in diesen Subgruppen festgestellt werden.

Daher ist von einem homogenen Therapieeffekt auszugehen (Abschnitt 4.3.1.3.2), der Hinweis auf einen medizinischen Zusatznutzen gilt für alle Patientengruppen.

Tabelle 4-186: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität -Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert

Intervention	MWD % [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin[°]	
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg	-0,17 [-0,33; -0,02]; 0,015/-0,19 [-0,37; -0,02]; 0,014	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	-0,22 [-0,38; -0,07]; 0,015/-0,25 [-0,42; -0,07]; 0,005	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)[#]		
Dulaglutid 0,75 mg	-0,16 [-0,34; 0,02]; 0,081/-0,20 [-0,40; 0,01]; 0,061	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg	-0,18 [-0,36; 0,00]; 0,055/-0,22 [-0,42; -0,01]; 0,038	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/geringen Zusatznutzen</i>
LOCF-Analysen [°] + Insulin lispro (± Metformin) [#] Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MWD: Mittelwertsdifferenz Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.9./11.10.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.0.3.		

Tabelle 4-187: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} < 7 % und ≤ 6,5 %“

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		gegenüber Insulin glargin°		
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} , 26/52 Wochen				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,69 [1,194; 2,392]; 0,003/ 1,33 [0,950; 1,852]; 0,096	1,21 [1,067; 1,382]; 0,003/ 1,14 [0,976; 1,338]; 0,096	0,122 [0,042; 0,201]; 0,004/ 0,070 [-0,012; 0,153]; 0,115	Hinweis auf einen geringen/nicht quanti- fizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,59 [1,125; 2,248]; 0,008/ 1,45 [1,039; 2,032]; 0,029	1,19 [1,045; 1,358]; 0,008/ 1,19 [1,017; 1,387]; 0,029	0,109 [0,028; 0,189]; 0,011/ 0,093 [0,010; 0,175]; 0,016	Hinweis auf einen geringen Zusatznut- zen
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % (Sensitivitätsanalyse)#				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,58 [1,082; 2,316]; 0,018/ 1,28 [0,885; 1,856]; 0,189	1,20 [1,031; 1,396]; 0,018/ 1,14 [0,939; 1,374]; 0,189	0,109 [0,020; 0,199]; 0,023/ 0,062 [-0,030; 0,154]; 0,223	Hinweis auf einen geringen/nicht quanti- fizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,37 [0,932; 2,002]; 0,109/ 1,39 [0,953; 2,023]; 0,087	1,14 [0,972; 1,332]; 0,109/ 1,18 [0,976; 1,425]; 0,087	0,076 [-0,016; 0,168]; 0,132/ 0,082 [-0,011; 0,175]; 0,106	Hinweis auf einen nicht quantifizierba- ren Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,26 [0,894; 1,762]; 0,189/ 1,22 [0,853; 1,736]; 0,279	1,15 [0,935; 1,404]; 0,189/ 1,14 [0,898; 1,451]; 0,279	0,055 [-0,027; 0,136]; 0,220/ 0,043 [-0,035; 0,121]; 0,321	Hinweis auf einen nicht quantifizierba- ren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,54 [1,097; 2,158]; 0,012/ 1,33 [0,935; 1,896]; 0,112	1,28 [1,053; 1,555]; 0,012/ 1,21 [0,956; 1,531]; 0,112	0,105 [0,023; 0,187]; 0,016/ 0,064 [-0,015; 0,142]; 0,134	Hinweis auf einen geringen/nicht quanti- fizierbaren Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} ≤ 6,5 % (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	1,04 [0,709; 1,532]; 0,832/ 1,01 [0,672; 1,533]; 0,944	1,03 [0,803; 1,314]; 0,832/ 1,01 [0,750; 1,362]; 0,944	0,010 [-0,079; 0,098]; 0,909/ 0,003 [-0,080; 0,086]; 1,000	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	1,31 [0,890; 1,925]; 0,171/ 1,20 [0,796; 1,811]; 0,384	1,18 [0,931; 1,494]; 0,171/ 1,14 [0,851; 1,520]; 0,384	0,064 [-0,027; 0,155]; 0,203/ 0,038 [-0,048; 0,123]; 0,444	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen [#] Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.11.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE. 1.1.1.-1.1.2. (251 und 27)				

Tabelle 4-188: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin[°]				
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} , 52 Wochen				
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (persistierende Hyperglykämie)				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	3,60 [0,676; 35,712]; 0,105	3,12 [0,836; 11,617]; 0,105 [#]	0,017 [-0,064; 0,098]; 0,174	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	0,50 [0,008; 9,664]; 1,000	0,51 [0,053; 4,960]; 1,000 [#]	-0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
[°] + Insulin lispro (± Metformin) [#] Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.9.-14.11.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.1.6.				

Tabelle 4-189: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} - *Composite Endpoints*“

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4		gegenüber Insulin glargin°		
Blutglukosekontrolle - HbA _{1c} – Composite Endpoints, 26/52 Wochen				
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,59 [1,101; 2,286]; 0,013/	1,38 [1,068; 1,786]; 0,013/	0,097 [0,021; 0,172]; 0,017/	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	1,71 [1,159; 2,527]; 0,007	1,50 [1,115; 2,013]; 0,007	0,100 [0,028; 0,171]; 0,009	
Dulaglutid 1,5 mg°	1,82 [1,265; 2,613]; 0,001/	1,51 [1,172; 1,935]; 0,001/	0,128 [0,051; 0,205]; 0,002/	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	1,91 [1,300; 2,818]; < 0,001	1,62 [1,211; 2,162]; < 0,001	0,124 [0,051; 0,196]; 0,001	
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne nächtliche oderschwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,31 [1,647; 3,248]; < 0,001/	1,51 [1,275; 1,793]; < 0,001/	0,207 [0,125; 0,288]; < 0,001/	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	1,99 [1,413; 2,795]; < 0,001	1,48 [1,217; 1,812]; < 0,001	0,166 [0,085; 0,247]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	2,47 [1,754; 3,3473]; < 0,001/	1,55 [1,309; 1,836]; < 0,001/	0,222 [0,141; 0,303]; < 0,001/	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	1,96 [1,392; 2,757]; < 0,001	1,47 [1,207; 1,800]; < 0,001	0,163 [0,081; 0,244]; < 0,001	
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,22 [2,594; 6,850]; < 0,001/	3,28 [2,159; 4,967]; < 0,001/	0,203 [0,140; 0,266]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	3,45 [2,065; 5,796]; < 0,001	2,89 [1,835; 4,567]; < 0,001	0,149 [0,090; 0,207]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	6,11 [3,788; 9,850]; < 0,001/	4,19 [2,801; 6,284]; < 0,001/	0,285 [0,219; 0,352]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	4,16 [2,494; 6,938]; < 0,001	3,33 [2,130; 5,213]; < 0,001	0,183 [0,122; 0,244]; < 0,001	
Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,43 [1,861; 6,309]; < 0,001/	3,03 [1,732; 5,310]; < 0,001/	0,109 [0,058; 0,160]; < 0,001/	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	2,87 [1,435; 6,068]; 0,001	2,64 [1,426; 4,901]; 0,001	0,076 [-0,008; 0,158]; 0,002	
Dulaglutid 1,5 mg°	5,25 [2,906; 9,484]; < 0,001/	4,28 [2,497; 7,323]; < 0,001/	0,176 [0,119; 0,232]; < 0,001/	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	3,81 [1,946; 7,897]; < 0,001	3,37 [1,853; 6,122]; < 0,001	0,110 [0,026; 0,193]; < 0,001	

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,12 [2,470; 6,896]; < 0,001/ 3,85 [2,205; 6,738]; < 0,001	3,31 [2,114; 5,176]; < 0,001/ 3,26 [1,971; 5,381]; < 0,001	0,181 [0,121; 0,242]; < 0,001/ 0,145 [0,089; 0,201]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,60 [4,001; 10,877]; < 0,001/ 4,51 [2,592; 7,830]; < 0,001	4,58 [2,978; 7,050]; < 0,001/ 3,68 [2,242; 6,031]; < 0,001	0,281 [0,217; 0,346]; < 0,001/ 0,172 [0,114; 0,230]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,22 [2,594; 6,850]; < 0,001/ 3,45 [2,056; 5,796]; < 0,001	3,28 [2,159; 4,967]; < 0,001/ 2,89 [1,835; 4,567]; < 0,001	0,203 [0,140; 0,266]; < 0,001/ 0,149 [0,090; 0,207]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,01 [3,728; 9,701]; < 0,001/ 4,08 [2,445; 6,813]; < 0,001	4,15 [2,772; 6,225]; < 0,001/ 3,29 [2,099; 5,145]; < 0,001	0,282 [0,215; 0,348]; < 0,001/ 0,180 [0,119; 0,240]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,12 [2,470; 6,869]; < 0,001/ 3,85 [2,205; 6,738]; < 0,001	3,31 [2,114; 5,176]; < 0,001/ 3,26 [1,971; 5,381]; < 0,001	0,181 [0,121; 0,242]; < 0,001/ 0,145 [0,089; 0,201]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,60 [4,001; 10,877]; < 0,001/ 4,51 [2,592; 7,830]; < 0,001	4,58 [2,978; 7,050]; < 0,001/ 3,68 [2,242; 6,031]; < 0,001	0,281 [0,217; 0,346]; < 0,001/ 0,172 [0,114; 0,230]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,80 [1,140; 2,827]; 0,011/ 1,62 [1,016; 2,576]; 0,041	1,63 [1,112; 2,384]; 0,011/ 1,50 [1,012; 2,229]; 0,041	0,081 [0,019; 0,143]; 0,015/ 0,063 [0,003; 0,123]; 0,055	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,77 [1,124; 2,795]; 0,013/ 1,71 [1,077; 2,716]; 0,022	1,61 [1,100; 2,364]; 0,013/ 1,57 [1,062; 2,323]; 0,022	0,079 [0,017; 0,141]; 0,018/ 0,071 [0,010; 0,132]; 0,030	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,57 [0,931; 2,649]; 0,089/ 1,59 [0,912; 2,774]; 0,100	1,47 [0,939; 2,292]; 0,089/ 1,50 [0,922; 2,434]; 0,100	0,057 [-0,009; 0,123]; 0,117/ 0,052 [-0,010; 0,115]; 0,132	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,43 [0,835; 2,444]; 0,191/ 1,82 [1,047; 3,158]; 0,032	1,36 [0,857; 2,150]; 0,191/ 1,67 [1,038; 2,700]; 0,032	0,044 [-0,022; 0,110]; 0,242/ 0,071 [0,006; 0,136]; 0,045	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/beträchtlichen Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,05 [2,145; 4,334]; < 0,001/ 2,15 [1,508; 3,069]; < 0,001	1,93 [1,557; 2,397]; < 0,001/ 1,64 [1,300; 2,079]; < 0,001	0,263 [0,184; 0,342]; < 0,001/ 0,173 [0,094; 0,251]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,97 [2,085; 4,216]; < 0,001/ 2,15 [1,505; 3,066]; < 0,001	1,91 [1,536; 2,369]; < 0,001/ 1,64 [1,298; 2,078]; < 0,001	0,256 [0,177; 0,335]; < 0,001/ 0,172 [0,094; 0,250]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,04 [2,050; 4,501]; < 0,001/ 2,16 [1,436; 2,338]; < 0,001	1,95 [1,529; 2,499]; < 0,001/ 1,69 [1,275; 2,247]; < 0,001	0,260 [0,172; 0,347]; < 0,001/ 0,164 [0,079; 0,249]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,53 [1,699; 3,764]; < 0,001// 2,23 [1,482; 3,371]; < 0,001	1,79 [1,386; 2,303]; < 0,001/ 1,73 [1,302; 2,297]; < 0,001	0,214 [0,125; 0,303]; < 0,001/ 0,173 [0,086; 0,259]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Dulaglutid 0,75 mg°	5,03 [2,870; 8,827]; < 0,001/ 4,39 [2,371; 8,132]; < 0,001	4,04 [2,441; 6,699]; < 0,001/ 3,75 [2,131; 6,614]; < 0,001	0,185 [0,127; 0,243]; < 0,001/ 0,138 [0,085; 0,190]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	7,53 [4,336; 13,063]; < 0,001/ 4,64 [2,512; 8,581]; < 0,001	5,39 [3,299; 8,807]; < 0,001/ 3,93 [2,235; 6,901]; < 0,001	0,267 [0,204; 0,329]; < 0,001/ 0,146 [0,093; 0,200]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)[#]				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,93 [2,598; 9,366]; < 0,001/ 3,03 [1,518; 6,053]; < 0,001	4,03 [2,255; 7,198]; < 0,001/ 2,74 [1,448; 5,179]; < 0,001	0,173 [0,110; 0,236]; < 0,001/ 0,092 [0,037; 0,146]; 0,002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,16 [3,258; 11,651]; < 0,001/ 3,48 [1,748; 6,916]; < 0,001	4,76 [2,685; 8,439]; < 0,001/ 3,08 [1,637; 5,781]; < 0,001	0,214 [0,147; 0,282]; < 0,001/ 0,109 [0,052; 0,167]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion von ≥ 3 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,92 [2,181; 12,483]; < 0,001/ 4,39 [1,826; 12,080]; < 0,001	4,42 [2,089; 9,361]; < 0,001/ 4,04 [1,796; 9,102]; < 0,001	0,098 [0,014; 0,179]; < 0,001/ 0,076 [-0,008; 0,158]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,83 [3,100; 17,054]; < 0,001/ 6,44 [2,773; 17,352]; < 0,001	5,85 [2,815; 12,174]; < 0,001/ 5,67 [2,582; 12,464]; < 0,001	0,139 [0,055; 0,221]; < 0,001/ 0,117 [0,033; 0,199]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion von ≥ 5 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,97 [2,344; 41,939]; < 0,001/ 5,29 [1,468; 28,738]; 0,004	7,41 [2,244; 24,483]; < 0,001/ 5,05 [1,480; 17,264]; 0,004	0,069 [-0,015; 0,151]; < 0,001/ 0,043 [-0,040; 0,126]; 0,008	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	6,08 [1,726; 32,690]; 0,001/ 7,24 [2,105; 38,394]; < 0,001	5,77 [1,710; 19,466]; 0,001/ 6,79 [2,040; 22,582]; < 0,001	0,051 [-0,033; 0,134]; 0,003/ 0,062 [-0,022; 0,145]; < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion von ≥ 10 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,15 [0,591; Inf]; 0,122/ 11,32 [1,242; Inf]; 0,030	7,52 [0,779; 72,630]; 0,122* / 7,58 [1,305; 44,027]; 0,030*	0,011 [-0,072; 0,094]; 0,243/ 0,018 [-0,065; 0,101]; 0,070	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	11,41 [1,251; Inf]; 0,029/ 9,30 [0,918; Inf]; 0,060	7,64 [1,314; 44,360]; 0,029* / 7,61 [1,066; 54,301]; 0,060*	0,018 [-0,066; 0,101]; 0,069/ 0,015 [-0,069; 0,098]; 0,128	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
° + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen * Peto OR # Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % ARD: absolute Risikodifferenz, ein positiver Wert (>0) beschreibt einen Vorteil für Dulaglutid ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio , RR: relatives Risiko (für beide Parameter OR, RR beschreibt ein Schätzwert >1 ein Vorteil für Dulaglutid); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD. 14.21.-14.23.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.1.3-1.1.4. (251); 1.1.1-1.1.5. (27); DE.2.1.4.1.-2.1.4.3./DE.2.1.5.1.-2.1.5.3. (263); DE.2.2.3. (263); DE.2.1.2./2.1.2.1.-2.1.2.2.; 2.1.3.1 (262)				

Tabelle 4-190: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes

Intervention	MWD kg [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin[°]		
Veränderungen des Körpergewichtes (kg), 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	-2,15 [-2,76; -1,54]; < 0,001/-2,03 [-2,78; -1,27]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-3,23 [-3,99; -2,48]; < 0,001/-3,20 [-3,81; -2,59]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderungen des Körpergewichtes (kg), 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)[#]		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	-2,03 [-2,69; -1,37;]; < 0,001/-1,79 [-2,63; -0,95]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	-2,95 [-3,66; -2,25]; < 0,001/-2,86 [-3,74; -1,99]; < 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen [#] Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MWD: Mittelwertsdifferenz Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.21.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.0.4.		

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

Tabelle 4-191: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des tes - Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3/5/10 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin°			
Gewichtveränderungen (kg), 26/52 Wochen				
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 3 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,55 [1,966; 6,401]; < 0,001/	3,12 [1,815; 5,349]; < 0,001/	0,115 [0,065; 0,166]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	3,25 [1,818; 5,793]; < 0,001	2,87 [1,693; 4,874]; < 0,001	0,108 [0,058; 0,159]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	5,11 [2,876; 9,080]; < 0,001/	4,18 (2,477; 7,040); < 0,001/	0,173 (0,118; 0,228); < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	4,70 [2,675; 8,250]; < 0,001	3,87 [2,325; 6,441]; < 0,001	0,166 [0,111; 0,221]; < 0,001	
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 5 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,75 [1,867; 14,290]; < 0,001/	4,41 [1,842; 10,551]; < 0,001/	0,070 [-0,013; 0,150]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	3,38 [1,363; 9,501]; 0,004	3,20 [1,387; 7,368]; 0,004	0,052 [-0,030; 0,133]; 0,007	
Dulaglutid 1,5 mg°	5,42 (2,158; 16,175) < 0,001/	4,97 (2,094; 11,787); < 0,001/	0,081 [-0,001; 0,162]; < 0,001/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	4,98 [2,101; 13,614]; < 0,001	4,55 [2,038; 10,171]; < 0,001	0,085 [0,003; 0,166]; < 0,001	
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion von ≥ 10 %				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,20 [0,595; Inf]; 0,121/	7,57 [0,784; 73,069]; 0,121#/	0,010 [-0,071; 0,092]; 0,241/	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/geringen Zusatznutzen
	11,39 [1,249; Inf]; 0,029	7,62 [1,313; 44,275]; 0,029#	0,017 [-0,064; 0,099]; 0,069	
Dulaglutid 1,5 mg°	15,81 (1,952; Inf); 0,007/	7,76 (1,750; 34,421); 0,007#/	0,024 (-0,057;0,106); 0,020/	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	11,51 [1,263; Inf]; 0,029	7,71 [1,327; 44,763]; 0,029#	0,017 [-0,064; 0,099]; 0,068	
° + Insulin lispro (± Metformin)				
LOCF –Analysen				
#Peto OR				
ARD: absolute Risikodifferenz, ein positiver Wert (>0) beschreibt einen Vorteil für Dulaglutid ; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio , RR: relatives Risiko (für beide Parameter OR, RR beschreibt ein Schätzwert >1 ein Vorteil für Dulaglutid); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler				
Quelle: post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.2.2.1.2.1-2.2.1.2.12.				

Tabelle 4-192: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des BMI

Intervention	MWD kg/m ² [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin [°]	
Veränderung des BMI, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	-0,79 [-1,03; -0,55]; < 0,001/-0,76 [-1,06; -0,46]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg [°]	-1,20 [-1,44; -0,96]; < 0,001/-1,24 [-1,55; -0,94]; < 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
MMRM-Analysen		
° + Insulin lispro (± Metformin)		
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Repeated-Measurements</i> Modell; MWD: Mittelwertsdifferenz		
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.22.		

Tabelle 4-193: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Kardiovaskuläre Morbidität

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin [°]				
Kardiovaskuläre Morbidität, 52 Wochen				
Gesamtrate unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis				
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,49 [0,150; 1,450]; 0,231	0,51 [0,192; 1,328]; 0,231	-0,020 [-0,101; 0,060]; 0,240	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,41 [0,111; 1,266]; 0,138	0,42 [0,149; 1,172]; 0,138	-0,024 [-0,104; 0,057]; 0,142	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
[°] + Insulin lispro ($\pm$ Metformin) * im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC kardiale Ereignisse), zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen. Dabei wurden die tödlichen kardiovaskulären und die folgenden nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt: Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina oder wegen Herzinsuffizienz und Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen). ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.12.21.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.4.7.1-1.4.7.2				

Tabelle 4-194: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Zerebrovaskuläre Morbidität

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Zerebrovaskuläre Morbidität, 26/52 Wochen				
Gesamtrate zerebrovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,07 [0,543; 31,324]; 0,175/ 3,07 [0,543; 31,324]; 0,175	2,78 [0,689; 11,208]; 0,175#/ 2,78 [0,689; 11,208]; 0,175#	0,014 [-0,067; 0,094]; 0,279/ 0,014 [-0,067; 0,094]; 0,279	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,50 [0,008; 9,664]; 1,000/ 1,00 [0,072; 13,928]; 1,000	0,51 [0,053; 4,960]; 1,000#/ 1,00 [0,141; 7,159]; 1,000	-0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000/ 0,000 [-0,080; 0,080]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
° + Insulin lispro (± Metformin) * im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC Erkrankungen des Nervensystems), zusammengesetzt aus HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS, vaskuläre Erkrankungen des ZNS, Bewusstseinsstörungen und transiente zerebrovaskuläre Ereignisse. Dabei wurden Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit zerebrovaskulärer Expertise bestätigt. # Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ;PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.100./14.101.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.4.8.				

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

Tabelle 4-195: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin°			
Vaskuläre Morbidität, 26/52 Wochen				
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse*/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,73 [0,332; 1,575]; 0,474/ 0,88 [0,476; 1,609]; 0,667	0,74 [0,380; 1,456]; 0,474/ 0,88 [0,503; 1,552]; 0,667	-0,016 [-0,098; 0,064]; 0,492/ -0,009 [-0,052; 0,033]; 0,784	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,73 [0,330; 1,563]; 0,474/ 0,74 [0,391; 1,388]; 0,343	0,74 [0,378; 1,447]; 0,474/ 0,75 [0,417; 1,357]; 0,343	-0,017 [-0,097; 0,064]; 0,480/ -0,020 [-0,061; 0,021]; 0,430	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,67 [0,193; 2,130]; 0,603/ 1,12 [0,423; 2,980]; 0,828	0,67 [0,243; 1,868]; 0,603/ 1,11 [0,479; 2,577]; 0,828	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,615/ 0,004 [-0,077; 0,084]; 0,981	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,55 [0,143; 1,855]; 0,418/ 0,49 [0,131; 1,609]; 0,295	0,56 [0,189; 1,644]; 0,418/ 0,50 [0,174; 1,450]; 0,295	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,421/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,299	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,82 [0,368; 1,815]; 0,713/ 1,01 [0,532; 1,921]; 0,973	0,83 [0,418; 1,656]; 0,713/ 1,01 [0,555; 1,838]; 0,973	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,734/ 0,001 [-0,040; 0,041]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,64 [0,264; 1,470]; 0,333/ 0,69 [0,315; 1,465]; 0,377	0,65 [0,309; 1,362]; 0,333/ 0,70 [0,362; 1,364]; 0,377	-0,020 [-0,101; 0,060]; 0,338/ -0,020 [-0,101; 0,060]; 0,383	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,20 [0,285; Inf]; 0,499/ 0,25 [0,005; 2,551]; 0,373	0,14 [0,009; 2,184]; 0,499 [#] / 0,30 [0,052; 1,753]; 0,373 [#]	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,483/ -0,010 [-0,091; 0,071]; 0,375	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,51 [0,172;18,193]; 0,686/ 1,00 [0,185; 5,441]; 1,000	1,50 [0,258; 8,716]; 0,686 [#] / 1,00 [0,253; 3,974]; 1,000	0,003 [-0,077; 0,084]; 0,997/ 0,000 [-0,080; 0,080]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,67 [0,193; 2,130]; 0,603/ 1,24 [0,460; 3,451]; 0,657	0,67 [0,243; 1,868]; 0,603/ 1,23 [0,519; 2,935]; 0,657	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,615/ 0,007 [-0,074; 0,088]; 0,802	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,55 [0,143; 1,855]; 0,418/ 0,55 [0,143; 1,855]; 0,418	0,56 [0,189; 1,644]; 0,418/ 0,56 [0,189; 1,644]; 0,418	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,421/ -0,013 [-0,094; 0,067]; 0,421	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
SOC: Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ 0,34 [0,052; Inf]; 1,000	n. b./ 0,14 [0,003; 6,890]; 1,000 [#]	n. b./ -0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b./ 0,33 [0,052; Inf]; 1,000	n. b./ 0,14 [0,003; 6,844]; 1,000	n. b./ -0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
SOC: vaskuläre Erkrankungen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,20 [0,285; Inf]; 0,499/ 0,33 [0,006; 4,200]; 0,624	0,14 [0,009; 2,184]; 0,449 [#] / 0,37 [0,052; 2,638]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,483/ -0,007 [-0,088; 0,074]; 0,623	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,51 [0,172; 18,193]; 0,686/ 1,34 [0,225; 9,240]; 0,725	1,50 [0,258; 8,716]; 0,686/ 1,34 [0,302; 5,926]; 0,725	0,003 [-0,077; 0,084]; 0,997/ 0,003 [-0,077; 0,084]; 0,996	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
SOC: Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ 0,34 [0,052; Inf]; 1,000	n. b./ 0,14 [0,003; 6,890]; 1,000 [#]	n. b./ -0,003 [-0,084; 0,077]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
SOC: Erkrankungen des Auges				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,50 [0,080; 2,370]; 0,504/ 0,57 [0,121; 2,278]; 0,545	0,51 [0,128; 2,001]; 0,504/ 0,58 [0,171; 1,951]; 0,545	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,512/ -0,010 [-0,091; 0,071]; 0,554	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,16 [0,004; 1,371]; 0,123/ 0,28 [0,028; 1,500]; 0,176	0,24 [0,053; 1,051]; 0,123/ 0,33 [0,087; 1,212]; 0,176	-0,017 [-0,097; 0,064]; 0,129/ -0,017 [-0,097; 0,064]; 0,181	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen der Niere				
Dulaglutid 0,75 mg [°]	2,55 [0,413; 26,964]; 0,284/	2,40 [0,542; 10,650]; 0,284 [#] /	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,439/	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
	1,70 [0,326; 11,009]; 0,503	1,68 [0,406; 6,981]; 0,503	0,007 [-0,074; 0,088]; 0,711	
Dulaglutid 1,5 mg [°]	2,53 [0,410; 26,777]; 0,286/	2,39 [0,538; 10,576]; 0,286/	0,010 [-0,070; 0,091]; 0,444/	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
	2,37 [0,535; 14,344]; 0,222	2,34 [0,611; 8,967]; 0,222	0,014 [-0,067; 0,094]; 0,336	
° + Insulin lispro (± Metformin)				
* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere)				
# Peto OR				
ARD: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class				
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.14.100./14.101. ; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.4.9.				

Tabelle 4-196 : Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
EQ-5D Dimension scores, 26/52 Wochen				
Beweglichkeit/Mobilität				
keine Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,31 [0,888; 1,933]; 0,173/ 1,03 [0,694; 1,523]; 0,889	1,08 [0,966; 1,212]; 0,173/ 1,01 [0,888; 1,147]; 0,889	0,056 [-0,024; 0,136]; 0,207/ 0,006 [-0,080; 0,092]; 0,969	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,23 [0,833; 1,804]; 0,302/ 1,16 [0,783; 1,729]; 0,453	1,06 [0,947; 1,193]; 0,302/ 1,05 [0,926; 1,187]; 0,453	0,043 [-0,038; 0,123]; 0,350/ 0,033 [-0,052; 0,117]; 0,516	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
einige Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,76 [0,515; 1,126]; 0,172/ 0,97 [0,657; 1,440]; 0,889	0,82 [0,623; 1,089]; 0,172/ 0,98 [0,753; 1,279]; 0,889	-0,056 [-0,135; 0,024]; 0,206/ -0,006 [-0,092; 0,080]; 0,969	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,78 [0,530; 1,155]; 0,217/ 0,81 [0,541; 1,201]; 0,288	0,84 [0,636; 1,108]; 0,217/ 0,86 [0,652; 1,136]; 0,288	-0,051 [-0,131; 0,030]; 0,256/ -0,046 [-0,130; 0,039]; 0,337	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
schwere Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	4,94 [0,282; Inf]; 0,499/ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	7,27 [0,453; 116,597]; 0,499 [#] / 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	0,008 [-0,081; 0,097]; 0,488/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
nicht auswertbare Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,98; [0,012; 76,917]; 1,000/ n. b.	0,98 [0,061; 15,650]; 1,000 [#] / n. b.	-0,000 [-0,089; 0,089]; 1,000/ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,054; Inf]; 0,495/ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	0,13 [0,003; 6,683]; 0,495 [#] / 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	-0,004 [-0,093; 0,085]; 0,992/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
fehlende Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,95 [0,052; Inf]; 1,000/ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#] / 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen				
keine Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,17 [0,572; 2,405]; 0,662/ 0,96 [0,479; 1,936]; 0,915	1,01 [0,965; 1,058]; 0,662/ 1,00 [0,946; 1,051]; 0,915	0,010 [-0,034; 0,053]; 0,800/ -0,003 [-0,051; 0,046]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,96 [0,483; 1,912]; 0,910/ 0,98 [0,486; 1,964]; 0,947	1,00 [0,950; 1,047]; 0,910/ 1,00 [0,948; 1,052]; 0,947	-0,003 [-0,048; 0,043]; 1,000/ -0,002 [-0,050; 0,046]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
einige Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,97 [0,466; 2,039]; 0,945/ 0,97 [0,467; 2,010]; 0,933	0,98 [0,488; 1,953]; 0,945/ 0,97 [0,492; 1,917]; 0,933	-0,001 [-0,044; 0,041]; 1,000/ -0,002 [-0,048; 0,044]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,05 [0,506; 2,170]; 0,899/ 1,02 [0,499; 2,100]; 0,949	1,05 [0,529; 2,067]; 0,899/ 1,02 [0,524; 1,994]; 0,949	0,003 [-0,040; 0,046]; 1,000/ 0,002 [-0,045; 0,048]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
schwere Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,32 [0,054; Inf]; 0,494/ 2,08 [0,107; 123,324]; 0,618	0,13 [0,003; 6,657]; 0,494 [#] / 2,02 [0,209; 19,566]; 0,618 [#]	-0,004 [-0,093; 0,085]; 0,990/ 0,005 [-0,088; 0,097]; 0,976	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,98 [0,012; 77,227]; 1,000/ 0,34 [0,051; Inf]; 1,000	0,98 [0,061; 15,712]; 1,000 [#] / 0,14 [0,003; 6,971]; 1,000 [#]	-0,000 [-0,089; 0,089]; 1,000/ -0,004 [-0,096; 0,088]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
nicht auswertbare Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,32 [0,054; Inf]; 0,494/ n. b.	0,13 [0,003; 6,657]; 0,494 [#] / n. b.	-0,004 [-0,093; 0,085]; 0,990/ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,054; Inf]; 0,495/ n. b.	0,13 [0,003; 6,683]; 0,495 [#] / n. b.	-0,004 [-0,093; 0,085]; 0,992/ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
fehlende Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,95 [0,052; Inf]; 1,000/ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#] / 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Allgemeine Tätigkeiten				
keine Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,96 [0,621; 1,479]; 0,846/ 0,81 [0,530; 1,238]; 0,330	0,99 [0,905; 1,085]; 0,846/ 0,95 [0,851; 1,056]; 0,330	-0,007 [-0,079; 0,065]; 0,934/ -0,040 [-0,120; 0,040]; 0,386	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,11 [0,710; 1,727]; 0,652/ 1,16 [0,746; 1,809]; 0,506	1,02 [0,935; 1,114]; 0,652/ 1,03 [0,938; 1,140]; 0,506	0,016 [-0,054; 0,086]; 0,735/ 0,026 [-0,050; 0,102]; 0,581	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
einige Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,99 [0,640; 1,546]; 0,982/ 1,34 [0,866; 2,062]; 0,189	1,00 [0,700; 1,417]; 0,982/ 1,25 [0,896; 1,737]; 0,189	-0,001 [-0,071; 0,070]; 1,000/ 0,052 [-0,026; 0,131]; 0,229	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,83 [0,528; 1,308]; 0,423/ 0,95 [0,604; 1,492]; 0,821	0,86 [0,594; 1,244]; 0,423/ 0,96 [0,671; 1,373]; 0,821	-0,028 [-0,097; 0,041]; 0,493/ -0,009 [-0,083; 0,066]; 0,912	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
schwere Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,95 [0,235; 155,567]; 0,624/ 0,41 [0,039; 2,535]; 0,450	2,67 [0,374; 19,066]; 0,624 [#] / 0,43 [0,098; 1,932]; 0,450 [#]	0,008 [-0,081; 0,097]; 0,633/ -0,013 [-0,105; 0,080]; 0,475	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,97 [0,102; 116,553]; 1,000/ 0,09 [1,204; Inf]; 0,061	1,91 [0,198; 18,486]; 1,000 [#] / 0,14 [0,023; 0,791]; 0,061 [#]	0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000/ -0,022 [-0,114; 0,070]; 0,076	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
nicht auswertbare Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,95 [0,052; Inf]; 1,000/ n. b.	7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#] / n. b.	0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000/ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
fehlende Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,95 [0,052; Inf]; 1,000/ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	7,24 [0,144; 365,055]; 1,000 [#] / 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	0,004 [-0,085; 0,093]; 1,000/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Schmerzen/körperliche Beschwerden				
keine Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,08 [0,761; 1,542]; 0,657/ 0,95 [0,655; 1,367]; 0,768	1,04 [0,875; 1,236]; 0,657/ 0,97 [0,803; 1,176]; 0,768	0,020 [-0,068; 0,108]; 0,723/ -0,014 [-0,106; 0,078]; 0,841	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,08 [0,755; 1,530]; 0,688/ 1,06 [0,737; 1,534]; 0,744	1,04 [0,871; 1,232]; 0,688/ 1,03 [0,857; 1,240]; 0,744	0,018 [-0,070; 0,106]; 0,756/ 0,015 [-0,076; 0,107]; 0,816	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
einige Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,88 [0,618; 1,254]; 0,481/ 1,02 [0,703; 1,467]; 0,936	0,93 [0,774; 1,128]; 0,481/ 1,01 [0,833; 1,219]; 0,936	-0,032 [-0,120; 0,056]; 0,539/ 0,004 [-0,088; 0,096]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,89 [0,623; 1,264]; 0,507/ 0,95 [0,661; 1,379]; 0,806	0,94 [0,777; 1,133]; 0,507/ 0,98 [0,805; 1,184]; 0,806	-0,030 [-0,118; 0,058]; 0,567/ -0,011 [-0,103; 0,080]; 0,879	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
schwere Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,73 [0,432; 8,149]; 0,545/ 1,58 [0,491; 5,475]; 0,440	1,71 [0,506; 5,761]; 0,545/ 1,55 [0,562; 4,294]; 0,440	0,012 [-0,077; 0,100]; 0,569/ 0,014 [-0,078; 0,107]; 0,552	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,74 [0,434; 8,183]; 0,544/ 0,68 [0,138; 2,896]; 0,751	1,71 [0,508; 5,784]; 0,544/ 0,68 [0,195; 2,383]; 0,751	0,012 [-0,077; 0,101]; 0,565/ -0,008 [-0,101; 0,083]; 0,776	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
nicht auswertbare Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ 0,34 [0,051; Inf]; 1,000	n. b./ 0,14 [0,003; 7,065]; 1,000 [#]	n. b./ -0,004 [-0,097; 0,088]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b./ 1,02 [0,013; 80,586]; 1,000	n. b./ 1,02 [0,064; 16,395]; 1,000 [#]	n. b./ 0,000 [-0,092; 0,092]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
fehlende Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	n. b./ n. b.	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Angst/Niedergeschlagenheit				
keine Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,89 [0,602; 1,304]; 0,539/ 0,97 [0,650; 1,450]; 0,885	0,96 [0,861; 1,082]; 0,539/ 0,99 [0,878; 1,119]; 0,885	-0,025 [-0,106; 0,055]; 0,606/ -0,006 [-0,091; 0,078]; 0,966	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,93 [0,632; 1,376]; 0,725/ 0,99 [0,663; 1,477]; 0,959	0,98 [0,875; 1,097]; 0,725/ 1,00 [0,884; 1,124]; 0,958	-0,014 [-0,094; 0,066]; 0,800/ -0,002 [-0,086; 0,082]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
einige Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,10 [0,735; 1,638]; 0,651/ 0,98 [0,653; 1,482]; 0,936	1,07 [0,797; 1,439]; 0,651/ 0,99 [0,735; 1,327]; 0,936	0,018 [-0,060; 0,096]; 0,727/ -0,003 [-0,086; 0,079]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,08 [0,723; 1,615]; 0,705/ 0,97 [0,641; 1,454]; 0,866	1,06 [0,787; 1,425]; 0,705/ 0,97 [0,725; 1,310]; 0,866	0,015 [-0,063; 0,093]; 0,783/ -0,007 [-0,089; 0,075]; 0,949	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
schwere Probleme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,26 [0,411; 4,063]; 0,801/ 1,74 [0,334; 11,345]; 0,497	1,25 [0,475; 3,316]; 0,801/ 1,73 [0,418; 7,139]; 0,497	0,007 [-0,082; 0,096]; 0,838/ 0,009 [-0,083; 0,102]; 0,684	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,98 [0,288; 3,327]; 1,000/ 1,72 [0,330; 11,191]; 0,500	0,98 [0,349; 2,752]; 1,000/ 1,70 [0,412; 7,045]; 0,500	-0,001 [-0,089; 0,088]; 1,000/ 0,009 [-0,083; 0,101]; 0,698	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
nicht auswertbare Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b./ 0,34 [0,051; Inf]; 1,000	n. b./ 0,14 [0,003; 7,065]; 1,000 [#]	n. b./ -0,004 [-0,097; 0,088]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b./ 0,34 [0,051; Inf]; 1,000	n. b./ 0,14 [0,003; 6,971]; 1,000 [#]	n. b./ -0,004 [-0,096; 0,088]; 1,000	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
fehlende Antwort				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	n. b./ 3,12 [0,055; Inf]; 0,491	n. b./ 7,66 [0,152; 386,222]; 0,491 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,097]; 0,986	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	n. b./ 3,08 [0,054; Inf]; 0,495	n. b./ 7,55 [0,150; 380,805]; 0,495 [#]	n. b./ 0,004 [-0,088; 0,096]; 0,991	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen [#] Peto OR ARD: absolute Risikodifferenz; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; n. b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.27., <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE.1.5.1.1.- 1.5.1.5.				

Tabelle 4-197: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (Index)

Intervention	MWD [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
EQ-5D UK population-based Index Score, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,01 [-0,02; 0,04]; 0,6029/-0,00 [-0,04; 0,03]; 0,8212	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9557/-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5631	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
EQ-5D US population-based Index Score, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6007/-0,00 [-0,03; 0,02]; 0,8821	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9610/-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,4768	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle “Summary and Analysis of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ5D)”		

Tabelle 4-198: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (VAS)

Intervention	MWD [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
EQ-5D Visual Analog Scale Health State Score, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,53 [-2,81; 1,74]; 0,6460/-1,57 [-3,93; 0,79]; 0,1919	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,93 [-3,21; 1,35]; 0,4240/0,18 [-2,19; 2,55]; 0,8808	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle “Summary and Analysis of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ5D)”		

Tabelle 4-199: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP

Intervention	MWD [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
APPADL, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4316/0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4557	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3110/0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0884	Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen
IW-SP, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,06 [-0,07; 0,19]; 0,3500/0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2970	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,14 [0,01; 0,27]; 0,0392/0,23 [0,10; 0,37]; 0,0005	Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) APPADL: Ability to Perform Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.29./11.30.; post-hoc Analysen (7) Tabelle „Summary and Analysis of Impact of Weight (IW)“		

Tabelle 4-200: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität - LBSS

Intervention	MWD [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
gegenüber Insulin glargin°		
LBSS Behavior Section Score, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,94 [-0,41; 2,30]; 0,1732/-0,22 [-1,59; 1,14]; 0,7496	Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,06 [-1,30; 1,41]; 0,9313/-0,43 [-1,80; 0,93]; 0,5340	Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
LBSS Worry Section Score, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,99 [-3,01; 1,03]; 0,3386/-0,48 [-2,40; 1,44]; 0,6211	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,02 [-1,99; 2,03]; 0,9835/-0,75 [-2,66; 1,17]; 0,4442	Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Intervention	MWD [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
LBSS Gesamt-Score, 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,04 [-2,89; 2,97]; 0,9779/-0,72 [-3,56; 2,12]; 0,6203	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,21 [-2,71; 3,12]; 0,8879/-1,17 [-4,01; 1,67]; 0,4184	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
LOCF-Analysen ° + Insulin lispro (± Metformin) KI: Konfidenzintervall; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.11.31.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle „Summary and Analysis of Low Blood Sugar Survey (LBSS)“		

Tabelle 4-201: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – „Hypoglykämien“

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), 26/52 Wochen				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,04 [0,724; 1,486]; 0,843/ 1,29 [0,878; 1,888]; 0,196	1,01 [0,913; 1,118]; 0,843/ 1,06 [0,970; 1,161]; 0,196	0,007 [-0,065; 0,080]; 0,915/ 0,045 [-0,023; 0,114]; 0,231	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,77 [0,544; 1,096]; 0,147/ 0,90 [0,624; 1,297]; 0,571	0,92 [0,827; 1,029]; 0,147/ 0,97 [0,881; 1,072]; 0,571	-0,055 [-0,130; 0,019]; 0,174/ -0,021 [-0,092; 0,051]; 0,636	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,08 [0,766; 1,524]; 0,660/ 1,36 [0,948; 1,960]; 0,094	1,03 [0,916; 1,149]; 0,660/ 1,09 [0,985; 1,205]; 0,094	0,017 [-0,059; 0,093]; 0,725/ 0,062 [-0,010; 0,134]; 0,114	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,75 [0,537; 1,052]; 0,096/ 0,95 [0,670; 1,346]; 0,772	0,90 [0,794; 1,019]; 0,096/ 0,98 [0,882; 1,098]; 0,772	-0,067 [-0,145; 0,012]; 0,114/ -0,011 [-0,086; 0,064]; 0,841	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,76 [0,513; 1,133]; 0,179/ 0,95 [0,657; 1,363]; 0,766	0,81 [0,592; 1,104]; 0,179/ 0,96 [0,736; 1,254]; 0,766	-0,046 [-0,112; 0,021]; 0,214/ -0,011 [-0,083; 0,061]; 0,838	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,70 [0,468; 1,046]; 0,081/ 0,74 [0,511; 1,086]; 0,125	0,75 [0,547; 1,037]; 0,081/ 0,80 [0,602; 1,065]; 0,125	-0,059 [-0,124; 0,007]; 0,100/ -0,055 [-0,124; 0,015]; 0,151	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,61 [0,430; 0,869]; 0,006/ 0,62 [0,446; 0,870]; 0,005	0,71 [0,560; 0,910]; 0,006/ 0,75 [0,608; 0,920]; 0,005	-0,106 [-0,181; -0,031]; 0,008/ -0,112 [-0,190; -0,034]; 0,007	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,62 [0,440; 0,888]; 0,008/ 0,62 [0,441; 0,862]; 0,005	0,73 [0,570; 0,923]; 0,008/ 0,74 [0,604; 0,914]; 0,005	-0,101 [-0,176; -0,026]; 0,011/ -0,114 [-0,192; 0,036]; 0,006	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,03 [0,729; 1,465]; 0,854/ 1,28 [0,888; 1,855]; 0,183	1,01 [0,906; 1,126]; 0,854/ 1,07 [0,969; 1,177]; 0,183	0,007 [-0,068; 0,082]; 0,924/ 0,048 [-0,023; 0,120]; 0,216	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,83 [0,587; 1,167]; 0,280/ 0,96 [0,676; 1,378]; 0,844	0,94 [0,836; 1,053]; 0,280/ 0,99 [0,892; 1,098]; 0,844	-0,042 [-0,119; 0,034]; 0,321/ -0,007 [-0,081; 0,066]; 0,916	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/ 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181	0,56 [0,190; 1,655]; 0,418/ 0,51 [0,207; 1,233]; 0,181	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,428/ -0,023 [-0,105; 0,057]; 0,190	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,44 [0,099; 1,611]; 0,262/ 0,57 [0,203; 1,477]; 0,277	0,45 [0,140; 1,447]; 0,262/ 0,58 [0,247; 1,360]; 0,277	-0,017 [-0,098; 0,065]; 0,273/ -0,20 [-0,101; 0,062]; 0,292	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämien, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,10 [0,737; 1,647]; 0,637/ 1,46 [0,950; 2,254]; 0,084	1,03 [0,918; 1,149]; 0,637/ 1,09 [0,988; 1,204]; 0,084	0,019 [-0,061; 0,100]; 0,712/ 0,067 [-0,009; 0,143]; 0,105	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,81 [0,548; 1,204]; 0,299/ 0,88 [0,586; 1,324]; 0,542	0,94 [0,829; 1,060]; 0,299/ 0,97 [0,863; 1,081]; 0,542	-0,045 [-0,129; 0,040]; 0,348/ -0,025 [-0,107; 0,056]; 0,613	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,17 [0,799; 1,723]; 0,414/ 1,49 [0,990; 2,237]; 0,055	1,05 [0,929; 1,196]; 0,414/ 1,11 [0,997; 1,246]; 0,055	0,035 [-0,049; 0,120]; 0,472/ 0,079 [-0,001; 0,159]; 0,069	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,80 [0,547; 1,163]; 0,241/ 0,91 [0,620; 1,350]; 0,653	0,92 [0,798; 1,059]; 0,241/ 0,97 [0,856; 1,102]; 0,653	-0,053 [-0,141; 0,035]; 0,281/ -0,020 [-0,105; 0,066]; 0,726	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,66 [0,423; 1,021]; 0,061/ 0,85 [0,566; 1,274]; 0,430	0,72 [0,509; 1,018]; 0,061/ 0,89 [0,661; 1,193]; 0,430	-0,071 [-0,146; 0,003]; 0,077/ -0,032 [-0,112; 0,048]; 0,493	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,69 [0,443; 1,072]; 0,098/ 0,70 [0,462; 1,072]; 0,101	0,75 [0,530; 1,057]; 0,098/ 0,77 [0,562; 1,055]; 0,101	-0,064 [-0,140; 0,011]; 0,123/ -0,066 [-0,146; 0,013]; 0,125	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,60 [0,401; 0,889]; 0,011/ 0,60 [0,414; 0,876]; 0,008	0,70 [0,526; 0,923]; 0,011/ 0,73 [0,577; 0,923]; 0,008	-0,108 [-0,190; -0,026]; 0,014/ -0,119 [-0,206; 0,032]; 0,010	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,64 [0,433; 0,959]; 0,030/ 0,64 [0,438; 0,930]; 0,019	0,74 [0,558; 0,973]; 0,030/ 0,76 [0,601; 0,959]; 0,019	-0,093 [-0,177; -0,010]; 0,038/ -0,106 [-0,194; -0,018]; 0,025	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,14 [0,769; 1,685]; 0,517/ 1,45 [0,957; 2,196]; 0,079	1,04 [0,923; 1,172]; 0,517/ 1,10 [0,989; 1,224]; 0,079	0,027[-0,055; 0,110]; 0,584/ 0,071 [-0,008; 0,149]; 0,099	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,90 [0,608; 1,320]; 0,579/ 0,98 [0,655; 1,456]; 0,908	0,96 [0,849; 1,096]; 0,579/ 0,99 [0,883; 1,117]; 0,908	-0,024 [-0,110; 0,061]; 0,648/ -0,005 [-0,088; 0,078]; 0,989	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,50 [0,109; 1,908]; 0,382/ 0,46 [0,140; 1,320]; 0,159	0,51 [0,156; 1,284]; 0,382/ 0,47 [0,182; 1,219]; 0,159	-0,016 [-0,107; 0,074]; 0,401/ -0,029 [-0,119; 0,061]; 0,174	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,39 [0,066; 1,655]; 0,223/ 0,56 [0,185; 1,541]; 0,257	0,40 [0,107; 1,483]; 0,223/ 0,57 [0,232; 1,408]; 0,257	-0,020 [-0,111; 0,071]; 0,263/ -0,023 [-0,114; 0,068]; 0,315	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,89 [0,532; 1,493]; 0,661/ 0,99 [0,575; 1,700]; 0,967	0,99 [0,932; 1,045]; 0,661/ 1,00 [0,947; 1,054]; 0,967	-0,011 [-0,062; 0,039]; 0,759/ -0,001 [-0,049; 0,047]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,72 [0,435; 1,178]; 0,187/ 0,70 [0,423; 1,174]; 0,177	0,96 [0,903; 1,020]; 0,187/ 0,96 [0,906; 1,019]; 0,177	-0,036 [-0,089; 0,017]; 0,232/ -0,036 [-0,088; 0,016]; 0,222	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,04 [0,676; 1,588]; 0,872/ 1,16 [0,738; 1,814]; 0,526	1,01 [0,934; 1,084]; 0,872/ 1,02 [0,955; 1,095]; 0,526	0,005 [-0,056; 0,066]; 0,958/ 0,019 [-0,039; 0,077]; 0,603	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,77 [0,514; 1,166]; 0,220/ 0,82 [0,533; 1,247]; 0,346	0,95 [0,878; 1,031]; 0,220/ 0,96 [0,894; 1,040]; 0,346	-0,040 [-0,104; 0,024]; 0,262/ -0,030 [-0,092; 0,032]; 0,404	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
asymptotische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,78 [0,553; 1,088]; 0,142/ 0,87 [0,612; 1,230]; 0,426	0,91 [0,809; 1,031]; 0,142/ 0,96 [0,857; 1,067]; 0,426	-0,058 [-0,136; 0,019]; 0,166/ -0,030 [-0,105; 0,045]; 0,480	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,73 [0,520; 1,021]; 0,066/ 0,81 [0,574; 1,149]; 0,240	0,89 [0,787; 1,008]; 0,066/ 0,94 [0,837; 1,046]; 0,240	-0,073 [-0,151; 0,005]; 0,079/ -0,045 [-0,121; 0,030]; 0,277	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,52 [0,374; 0,722]; < 0,001/ 0,56 [0,401; 0,784]; < 0,001	0,74 [0,631; 0,861]; < 0,001/ 0,80 [0,698; 0,910]; < 0,001	-0,162 [-0,241; -0,082]; < 0,001/ -0,137 [-0,215; -0,059]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,55 [0,398; 0,768]; < 0,001/ 0,57 [0,410; 0,801]; 0,001	0,76 [0,654; 0,887]; < 0,001/ 0,80 [0,705; 0,918]; 0,001	-0,146 [-0,226; -0,066]; < 0,001/ -0,132 [-0,210; -0,053]; 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,87 [0,527; 1,431]; 0,579/ 0,99 [0,584; 1,674]; 0,966	0,98 [0,926; 1,044]; 0,579/ 1,00 [0,945; 1,056]; 0,966	-0,015 [-0,067; 0,038]; 0,669/ -0,001 [-0,051; 0,049]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,71 [0,436; 1,147]; 0,159/ 0,70 [0,424; 1,142]; 0,150	0,96 [0,897; 1,018]; 0,159/ 0,96 [0,899; 1,017]; 0,150	-0,039 [-0,094; 0,015]; 0,198/ -0,039 [-0,093; 0,014]; 0,189	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,55 [0,144; 1,868]; 0,418/ 0,49 [0,166; 1,330]; 0,181	0,56 [0,190; 1,655]; 0,418/ 0,51 [0,207; 1,233]; 0,181	-0,013 [-0,094; 0,067]; 0,213/ -0,023 [-0,105; 0,057]; 0,190	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,44 [0,099; 1,611]; 0,262/ 0,57 [0,203; 1,477]; 0,277	0,45 [0,140; 1,447]; 0,262/ 0,58 [0,247; 1,360]; 0,277	-0,017 [-0,098; 0,065]; 0,273/ -0,20 [-0,101; 0,062]; 0,292	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Sensitivitätsanalyse)*				
Hypoglykämien (Gesamt)				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,22 [0,679; 2,182]; 0,508/ 1,44 [0,778; 2,670]; 0,244	1,02 [0,959; 1,087]; 0,508/ 1,04 [0,976; 1,099]; 0,244	0,019 [-0,037; 0,075]; 0,608/ 0,032 [-0,021; ,0085]; 0,312	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,80 [0,465; 1,378]; 0,421/ 0,83 [0,475; 1,442]; 0,504	0,97 [0,906; 1,043]; 0,421/ 0,98 [0,912; 1,046]; 0,504	-0,025 [-0,086; 0,036]; 0,506/ -0,020 [-0,080; 0,040]; 0,599	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,14 [0,698; 1,857]; 0,602/ 1,24 [0,741; 2,068]; 0,414	1,02 [0,943; 1,106]; 0,602/ 1,03 [0,958; 1,111]; 0,414	0,018 [-0,049; 0,084]; 0,691/ 0,027 [-0,037; 0,090]; 0,492	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,71 [0,447; 1,118]; 0,137/ 0,78 [0,482; 1,255]; 0,302	0,93 [0,852; 1,023]; 0,137/ 0,96 [0,879; 1,041]; 0,302	-0,055 [-0,128; 0,018]; 0,137/ -0,037 [-0,106; 0,033]; 0,363	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
asymptomatische Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,84 [0,577; 1,214]; 0,348/ 0,95 [0,647; 1,398]; 0,797	0,94 [0,813; 1,076]; 0,348/ 0,98 [0,868; 1,114]; 0,797	-0,042 [-0,129; 0,045]; 0,399/ -0,011 [-0,095; 0,073]; 0,874	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,83 [0,569; 1,206]; 0,325/ 0,85 [0,575; 1,243]; 0,392	0,93 [0,808; 1,074]; 0,325/ 0,94 [0,830; 1,076]; 0,392	-0,044 [-0,133; 0,044]; 0,374/ -0,038 [-0,124; 0,048]; 0,449	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,56 [0,386; 0,801]; 0,002/ 0,56 [0,388; 0,820]; 0,003	0,76 [0,641; 0,903]; 0,002/ 0,80 [0,692; 0,927]; 0,003	-0,145 [-0,234; -0,056]; 0,002/ -0,135 [-0,222; -0,048]; 0,004	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,58 [0,399; 0,835]; 0,003/ 0,59 [0,407; 0,867]; 0,007	0,78 [0,654; 0,922]; 0,003/ 0,82 [0,708; 0,948]; 0,007	-0,136 [-0,226; -0,046]; 0,005/ -0,122 [-0,210; -0,034]; 0,009	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
nicht-nächtliche Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,20 [0,682; 2,110]; 0,526/ 1,40 [0,774; 2,535]; 0,264	1,02 [0,957; 1,090]; 0,526/ 1,04 [0,974; 1,102]; 0,264	0,019 [-0,039; 0,076]; 0,624/ 0,032 [-0,024; 0,087]; 0,333	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,78 [0,461; 1,318]; 0,352/ 0,80 [0,470; 1,373]; 0,423	0,97 [0,897; 1,040]; 0,352/ 0,97 [0,904; 1,043]; 0,423	-0,030 [-0,093; 0,033]; 0,425/ -0,025 [-0,087; 0,037]; 0,506	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
schwere Hypoglykämien				
Dulaglutid 0,75 mg[°]	0,50 [0,109; 1,908]; 0,382/ 0,46 [0,140; 1,320]; 0,159	0,51 [0,156; 1,673]; 0,382/ 0,47 [0,182; 1,219]; 0,159	-0,016 [-0,107; 0,074]; 0,401/ -0,029 [-0,119; 0,061]; 0,174	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	0,39 [0,066; 1,655]; 0,223/ 0,56 [0,185; 1,541]; 0,257	0,40 [0,107; 1,483]; 0,223/ 0,57 [0,232; 1,408]; 0,257	-0,020 [-0,111; 0,071]; 0,223/ -0,023 [-0,114; 0,068]; 0,315	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
[°] + Insulin lispro (± Metformin) ohne Post-Rescue Werte * Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % ARD: absolute Risikodifferenz; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD. 12.22./14.144./14.147./14.193./14.195./14.197./14.200./14.202.; <i>post-hoc</i> Analysen (7) Tabelle DE. 1.2.1.-1.2.6.				

Tabelle 4-202: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr

Intervention	Rate** [95 %-KI] ***; p-Wert [§]	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie		
H9X-MC-GBDD, AWARD-4	gegenüber Insulin glargin [°]	
Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L), 26/52 Wochen		
Hypoglykämien (Gesamt)		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	1,05 [0,83; 1,32]; 0,704/1,04 [0,83; 1,31]; 0,716	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,84 [0,66; 1,06]; 0,134/0,90 [0,72; 1,13]; 0,380	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	1,15 [0,89; 1,48]; 0,272/1,13 [0,89; 1,45]; 0,313	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,89 [0,69; 1,14]; 0,353/0,97 [0,76; 1,23]; 0,779	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
asymptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,81 [0,47; 1,40]; 0,448/0,81 [0,47; 1,42]; 0,468	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,67 [0,39; 1,17]; 0,162/0,69 [0,39; 1,20]; 0,187	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,42 [0,28; 0,65]; < 0,001/0,40 [0,27; 0,60]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,45 [0,29; 0,69]; < 0,001/0,50 [0,34; 0,75]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
nicht-nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	1,23 [0,97; 1,55]; 0,083/1,24 [0,98; 1,56]; 0,071	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,93 [0,73; 1,18]; 0,540/0,99 [0,79; 1,25]; 0,943	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), 26/52 Wochen		
Hypoglykämien (Gesamt)		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,85 [0,72; 1,00]; 0,052/0,88 [0,75; 1,03]; 0,116	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,71 [0,60; 0,84]; < 0,001/0,76 [0,64; 0,89]; < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg [°]	0,91 [0,75; 1,10]; 0,324/0,96 [0,80; 1,16]; 0,684	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg [°]	0,75 [0,62; 0,91]; 0,003/0,82 [0,68; 0,99]; 0,036	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial

Intervention	Rate** [95 %-KI] *** ; p-Wert [§]	Ausmaß des Zusatznutzens
asymptomatische Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	0,77 [0,58; 1,03]; 0,082/0,78 [0,59; 1,04]; 0,089	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	0,62 [0,46; 0,84]; 0,002/0,65 [0,49; 0,87]; 0,003	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	0,46 [0,33; 0,63]; < 0,001/0,46 [0,33; 0,62]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	0,38 [0,28; 0,53]; < 0,001/0,43 [0,32; 0,59]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
nicht-nächtliche Hypoglykämien		
Dulaglutid 0,75 mg[°]	0,91 [0,77; 1,08]; 0,280/0,95 [0,81; 1,12]; 0,529	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]	0,77 [0,65; 0,90]; 0,002/0,81 [0,69; 0,96]; 0,012	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
[°] + Insulin lispro (± Metformin) LOCF-Analysen; ohne Post-Rescue Werte HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V:Visite ** Rate bezogen auf Dulaglutid 0,75/1,5 mg gegenüber glargine *** 95 % Konfidenzintervall ist das Konfidenzintervall der Rate § p-Werte aus negativ BinomialRegressionsmodell Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD. 14.148./14.150./14.152./14.188./14.190./14.194./14.196./14.198./14.201./14.203.		

Tabelle 4-203: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie				
H9X-MC-GBDD, AWARD-4				
gegenüber Insulin glargin°				
Todesfälle, 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,33 [0,006; 4,200]; 0,624	0,37 [0,052; 2,638]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,088; 0,074]; 0,623	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Todesfälle, 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,51 [0,009; 9,845]; 1,000	0,52 [0,054; 5,052]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,096; 0,086]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,52 [0,009; 10,105]; 1,000	0,54 [0,056; 5,187]; 1,000 [#]	-0,004 [-0,095; 0,087]; 1,000	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE, 26/52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,86 [0,524; 1,417]; 0,557/ 0,79 [0,512; 1,224]; 0,293	0,88 [0,566; 1,359]; 0,557/ 0,82 [0,572; 1,184]; 0,293	-0,016 [-0,068; 0,037]; 0,645/ -0,032 [-0,092; 0,028]; 0,347	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,34 [0,166; 0,657]; < 0,001/ 0,45 [0,276; 0,740]; 0,001	0,37 [0,205; 0,668]; < 0,001/ 0,50 [0,325; 0,773]; 0,001	-0,081 [-0,161; -0,001]; < 0,001/ -0,091 [-0,146; -0,036]; 0,002	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE, 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,91 [0,515; 1,589]; 0,729/ 0,85 [0,519; 1,389]; 0,515	0,92 [0,557; 1,506]; 0,729/ 0,87 [0,577; 1,318]; 0,515	-0,010 [-0,068; 0,048]; 0,839/ -0,022 [-0,088; 0,044]; 0,599	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,37 [0,161; 0,782]; 0,005/ 0,57 [0,331; 0,975]; 0,039	0,40 [0,203; 0,777]; 0,005/ 0,61 [0,384; 0,982]; 0,039	-0,073 [-0,163; 0,018]; 0,008/ -0,066 [-0,129; -0,004]; 0,053	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten, 52 Wochen				
PT: Pneumonie				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,08 [0,400; 201,747]; 0,215	3,38 [0,582; 19,640]; 0,215 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,363	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,00 [0,013; 79,027]; 1,00	1,00 [0,063; 16,080]; 1,000 [#]	0,00 [-0,080; 0,080]; 1,00	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Angina pectoris				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,14 [0,579; Inf]; 0,249	0,14 [0,014; 1,310]; 0,249 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,251	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Erkrankungen der Koronararterie				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,14 [0,579; Inf]; 0,249	0,14 [0,014; 1,310]; 0,249 [#]	-0,010 [-0,091; 0,071]; 0,251	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,006; 4,171]; 0,624	0,37 [0,051; 2,620]; 0,624 [#]	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Synkope				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,14 [0,591; Inf]; 0,122	7,52 [0,079; 72,542]; 0,122 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,243	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,14 [0,591; Inf]; 0,122	7,52 [0,079; 72,542]; 0,122 [#]	0,010 [-0,071; 0,091]; 0,243	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE, 26/52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,86 [1,312; 2,636]; < 0,001/ 1,60 [1,099; 2,316]; 0,014	1,23 [1,092; 1,376]; < 0,001/ 1,13 [1,024; 1,242]; 0,014	0,136 [0,061; 0,211]; < 0,001/ 0,089 [0,019; 0,159]; 0,018	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,46 [1,042; 2,053]; 0,028/ 1,22 [0,850; 1,739]; 0,285	1,14 [1,014; 1,291]; 0,028/ 1,06 [0,955; 1,170]; 0,285	0,087 [0,010; 0,164]; 0,034/ 0,040 [-0,033; 0,112]; 0,328	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE, 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,73 [1,172; 2,550]; 0,006/ 1,52 [1,000; 2,299]; 0,049	1,20 [1,053; 1,359]; 0,006/ 1,11 [1,000; 1,238]; 0,049	0,120 [0,036; 0,204]; 0,007/ 0,079 [0,001; 0,158]; 0,063	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,38 [0,942; 2,021]; 0,097/ 1,16 [0,773; 1,732]; 0,479	1,12 [0,979; 1,281]; 0,097/ 1,04 [0,930; 1,168]; 0,479	0,073 [-0,013; 0,160]; 0,119/ 0,030 [-0,052; 0,111]; 0,545	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten, 52 Wochen				
PT: Nasopharyngitis				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,01 [0,602; 1,700]; 0,966	1,01 [0,636; 1,604]; 0,966	0,001 [-0,049; 0,051]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,60 [0,335; 1,076]; 0,084	0,63 [0,367; 1,071]; 0,084	-0,040 [-0,086; 0,005]; 0,113	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Kopfschmerz				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,34 [0,733; 2,465]; 0,338	1,31 [0,750; 2,299]; 0,338	0,021 [-0,022; 0,065]; 0,422	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,84 [0,433; 1,645]; 0,618	0,85 [0,456; 1,595]; 0,618	-0,010 [-0,049; 0,029]; 0,742	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Influenza				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,51 [0,691; 3,393]; 0,281	1,48 [0,743; 2,934]; 0,281	0,021 [-0,060; 0,101]; 0,348	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,17 [0,507; 2,716]; 0,704	1,16 [0,561; 2,390]; 0,704	0,007 [-0,074; 0,087]; 0,839	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Harnwegsinfektionen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,15 [0,565; 2,356]; 0,694	1,14 [0,583; 2,249]; 0,694	0,007 [-0,029; 0,044]; 0,833	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,66 [0,260; 1,596]; 0,414	0,67 [0,305; 1,465]; 0,414	-0,017 [-0,097; 0,064]; 0,419	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)				
Dulaglutid 0,75 mg°	10,42 [1,462; 453,876]; 0,006	5,34 [1,621; 17,587]; 0,006 [#]	0,031 [-0,050; 0,111]; 0,014	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	29,72 [4,813; 1220,829]; < 0,001	7,03 [3,929; 15,001]; < 0,001 [#]	0,088 [0,007; 0,168]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Bronchitis				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,70 [0,300; 1,591]; 0,447	0,71 [0,347; 1,467]; 0,447	-0,016 [-0,098; 0,064]; 0,463	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,46 [0,168; 1,142]; 0,100	0,47 [0,207; 1,077]; 0,100	-0,030 [-0,111; 0,050]; 0,104	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,87 [0,373; 2,000]; 0,847	0,88 [0,424; 1,808]; 0,847	-0,006 [-0,088; 0,074]; 0,868	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,52 [0,189; 1,338]; 0,201	0,54 [0,230; 1,243]; 0,201	-0,024 [-0,104; 0,057]; 0,205	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: periphere Ödeme				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,72 [0,692; 4,533]; 0,218	1,68 [0,749; 3,787]; 0,218	0,021 [-0,060; 0,101]; 0,286	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,78 [0,242; 2,376]; 0,801	0,78 [0,295; 2,068]; 0,801	-0,007 [-0,087; 0,074]; 0,805	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Abbrüche wegen UE/Tod, 52 Wochen				
Therapieabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,83 [0,839; 4,154]; 0,110	1,77 [0,886; 3,527]; 0,110	0,031 [-0,050; 0,111]; 0,143	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,78 [1,351; 6,062]; 0,003	2,59 [1,358; 4,948]; 0,003	0,065 [-0,016; 0,144]; 0,004	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,30 [0,538; 3,222]; 0,547	1,29 [0,594; 2,785]; 0,547	0,011 [-0,071; 0,091]; 0,664	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	1,99 [0,894; 4,646]; 0,072	1,92 [0,940; 3,902]; 0,072	0,034 [-0,047; 0,114]; 0,100	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Abbrüche wegen UE/Tod, 52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Therapieabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,46 [0,587; 3,747]; 0,408	1,43 [0,648; 3,155]; 0,408	0,018 [-0,073; 0,108]; 0,495	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,95 [1,333; 7,009]; 0,005	2,73 [1,345; 5,523]; 0,005	0,072 [-0,019; 0,162]; 0,006	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,29 [0,449; 3,830]; 0,638	1,28 [0,513; 3,178]; 0,638	0,009 [-0,082; 0,099]; 0,775	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	2,48 [0,997; 6,710]; 0,042	2,36 [1,046; 5,317]; 0,042	0,045 [-0,045; 0,136]; 0,052	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schilddrüse, 52 Wochen				
Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,52 [0,173; 18,318]; 0,685	1,51 [0,260; 8,776]; 0,685 [#]	0,003 [-0,077; 0,084]; 0,991	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	3,05 [0,539; 31,107]; 0,176	2,76 [0,685; 11,130]; 0,176 [#]	0,014 [-0,067; 0,094]; 0,283	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreas, 52 Wochen				
anerkannte Pankreatitis				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI), 26/52 Wochen				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Übelkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	8,09 [3,542; 21,515]; < 0,001/ 6,17 [3,012; 13,882]; < 0,001	6,93 [3,187; 15,057]; < 0,001/ 5,25 [2,723; 10,136]; < 0,001	0,140 [0,059; 0,219]; < 0,001/ 0,144 [0,062; 0,223]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	13,82 [6,196; 36,153]; < 0,001/ 9,93 [4,947; 21,966]; < 0,001	10,61 [4,970; 22,638]; < 0,001/ 7,63 [4,024; 14,452]; < 0,001	0,227 [0,147; 0,304]; < 0,001/ 0,224 [0,144; 0,301]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Diarrhoe				
Dulaglutid 0,75 mg°	3,40 [1,849; 6,248]; < 0,001/ 2,88 [1,625; 5,092]; < 0,001	3,03 [1,728; 5,314]; < 0,001/ 2,58 [1,534; 4,344]; < 0,001	0,103 [0,055; 0,151]; < 0,001/ 0,096 [0,046; 0,146]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	3,73 [2,041; 6,821]; < 0,001/ 3,08 [1,745; 5,422]; < 0,001	3,28 [1,881; 5,712]; < 0,001/ 2,73 [1,631; 4,574]; < 0,001	0,115 [0,066; 0,165]; < 0,001/ 0,105 [0,055; 0,156]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Erbrechen				
Dulaglutid 0,75 mg°	8,64 [2,988; 34,030]; < 0,001/ 6,89 [2,595; 22,958]; < 0,001	7,83 [2,799; 21,902]; < 0,001/ 6,26 [2,470; 15,885]; < 0,001	0,092 [0,011; 0,172]; < 0,001/ 0,089 [0,007; 0,168]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	0,88 [3,081; 34,930]; < 0,001/ 8,09 [3,091; 26,730]; < 0,001	8,03 [2,875; 22,414]; < 0,001/ 7,22 [2,875; 18,154]; < 0,001	0,095 [0,014; 0,174]; < 0,001/ 0,105 [0,024; 0,184]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Appetitlosigkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	39,82 [5,869; Inf]; < 0,001/ 39,82 [5,869; Inf]; < 0,001	7,93 [3,103; 20,241]; < 0,001 [#] / 7,93 [3,103; 20,241]; < 0,001 [#]	0,061 [-0,020; 0,141]; < 0,001/ 0,061 [-0,020; 0,141]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°	58,31 [8,892; Inf]; < 0,001/ 60,74 [9,288; Inf]; < 0,001	8,10 [3,693; 17,772]; < 0,001 [#] / 8,13 [3,759; 17,590]; < 0,001 [#]	0,088 [0,007; 0,168]; < 0,001/ 0,092 [0,011; 0,171]; < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI), 26/52 Wochen (Sensitivitätsanalyse)*				
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Übelkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	7,06 [2,857; 20,857]; < 0,001/	6,13 [2,632; 14,270]; < 0,001/	0,129 [0,038; 0,218]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	5,95 [2,658; 15,035]; < 0,001	5,11 [2,443; 10,676]; < 0,001	0,137 [0,047; 0,227]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	14,18 [5,933; 40,910]; < 0,001/	10,66 [4,700; 24,166]; < 0,001/	0,242 [0,153; 0,329]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	11,03 [5,063; 27,251]; < 0,001	8,25 [4,047; 16,839]; < 0,001	0,243 [0,153; 0,329]; < 0,001	
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Diarrhoe				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,64 [1,373; 5,072]; 0,003/	2,41 [1,323; 4,381]; 0,003/	0,082 [0,029; 0,136]; 0,004/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	2,37 [1,269; 4,423]; 0,006	2,17 [1,232; 3,823]; 0,006	0,078 [0,023; 0,134]; 0,009	
Dulaglutid 1,5 mg°	3,21 [1,691; 6,111]; < 0,001/	2,85 [1,585; 5,109]; < 0,001/	0,108 [0,051; 0,165]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	2,79 [1,507; 5,158]; < 0,001	2,49 [1,429; 4,338]; < 0,001	0,100 [0,042; 0,158]; 0,001	
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Erbrechen				
Dulaglutid 0,75 mg°	8,16 [2,393; 43,048]; < 0,001/	7,49 [2,272; 24,688]; < 0,001/	0,081 [-0,010; 0,171]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	6,10 [2,019; 24,651]; < 0,001	5,62 [1,966; 16,053]; < 0,001	0,077 [-0,014; 0,167]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	10,57 [3,168; 55,007]; < 0,001/	9,43 [2,902; 30,669]; < 0,001/	0,106 [0,051; 0,196]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	9,24 [3,177; 36,526]; < 0,001	8,12 [2,914; 22,650]; < 0,001	0,119 [0,028; 0,209]; < 0,001	
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen Ereignis: PT: Appetitlosigkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	36,17 [5,241; Inf]; < 0,001/	8,07 [2,979; 21,839]; < 0,001 [#] /	0,068 [-0,023; 0,158]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	36,17 [5,241; Inf]; < 0,001	8,07 [2,979; 21,839]; < 0,001 [#]	0,068 [-0,023; 0,158]; < 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°	54,78 [8,240; Inf]; < 0,001/	8,58 [3,714; 19,833]; < 0,001 [#] /	0,101 [0,010; 0,191]; < 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	57,39 [8,664; Inf]; < 0,001	8,62 [3,795; 19,599]; < 0,001 [#] /	0,105 [0,014; 0,195]; < 0,001	
° + Insulin lispro (± Metformin)				
# Peto OR				
* Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %				
ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				
Quelle: Studienbericht (1) Tabelle GBDD.10.1./12.3./12.9./12.10./14.101./14.103./14.114.; post-hoc Analysen (7) Tabelle DE.1.4.0.-1.4.10.				

Tabelle 4-204: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4		
Mortalität*	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert Veränderung des HbA _{1c} -Wert zum Ausgangswert Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle Anteil der Patienten mit HbA _{1c} < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA _{1c} ≤ 6,5 %	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Blutglukosekontrolle - HbA_{1c} – Composite Endpoints (Erreichen eines HbA _{1c} < 7 % im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien und Veränderungen des Körpergewichtes)	<i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)	<i>geringer Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
kardiovaskuläre Morbidität** nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
zerebrovaskuläre Morbidität*** zerebrovaskuläre Ereignisse, wie das Auftreten eines Schlaganfalls oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigen Komitee bestätigt.	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität[#]	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Hinweis</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
APPADL/IW-SP	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Anhaltspunkt</i>
LBSS	<i>kein Zusatznutzen</i>	<i>Anhaltspunkt</i>

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr)	<i>geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Todesfälle	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE	<i>geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten, 52 Wochen	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE/Tod	<i>höheres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>kein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	<i>höheres Schadenspotenzial</i>	<i>Hinweis</i>
* Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ** Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) *** Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> # Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Es wurden <i>Preferred Terms</i>, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen berücksichtigt. Die ausgewählten Ereignisse wurden dabei unter den <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems, 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</i> gelistet. APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; EQ-5D: <i>The European Quality of Life - 5 dimensions</i>; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i>; SMBG: <i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Abschliessende Bewertung

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

Anhand der direkt vergleichenden Studie AWARD-4 wurde der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin lispro ($\pm$ Metformin) für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, bei denen eine Therapie mit Glukose senkenden Arzneimitteln in Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Blutglukosekontrolle nicht mehr ausreichend war, beurteilt.

Mit Insulin glargin wurde ein Wirkstoff als ZVT gewählt, dessen hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit als gut belegt anzusehen ist, was bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid zu berücksichtigen ist. Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz beweist Dulaglutid gegenüber der ohnehin schon hoch wirksamen ZVT einen medizinischen Zusatznutzen (Tabelle 4-204).

Im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf im Kontext der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus deckt Dualglutide nicht nur – wie andere Antidiabetika - den Bedarf an Therapiealternativen zu konventionellen Therapieoptionen, sondern bietet auch eine signifikante Verbesserung in Hinblick auf die Einstellung des HbA_{1c}, die Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI im Vergleich zu konventionellen Regimen.

Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* ergab sich insgesamt kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial unter einer Therapie mit Dulaglutid, welches eine Herabstufung des festgestellten Zusatznutzens rechtfertigen würde (Tabelle 4-204).

Vor diesem Hintergrund ist für Dulaglutid in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro gegenüber der Kombination aus Insulin glargin und Insulin lispro ($\pm$ Metformin) ein ***beträchtlicher 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 4-205: 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 Insulin (mit oder ohne Metformin), keine ausreichende Blutglukosekontrolle aufweisen.	beträchtlicher 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). 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 2006¹⁸) 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 2006¹⁹) 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

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ 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" (8)

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 (8). 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-4 wurde daher zusätzlich analysiert, bei wie vielen Patienten jeweils eine zufriedenstellende glykämische Kontrolle erreicht wurde, ohne dass bestätigte symptomatische, nächtliche, schwere 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 4-206: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unter- nehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bib- liografische Litera- turrecherche iden- tifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
H9X-MC-GBDD AWARD-4, NCT01191268, 11376, 2010-019223-55	clinicaltrials.gov NCT01191268 (89) ICTRP EUCTR2010-019223-55 (90) EU-CTR 2010-019223-55 (91)	ja (1)	nein	abgeschlossen
Titel				
Kurztitel: <i>A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4)</i> Offizieller Titel: <i>The Impact of LY2189265 Versus Insulin glargine in Combination With Insulin lispro for the Treatment to Target of Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes - 4)</i> a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDD Clinical Study Report. 2013.
2. 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.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.
4. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes care*. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.
5. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. TYPE 2 DIABETES National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2014.
6. American College of Cardiology/American Heart Association. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. 2013.
7. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDD (AWARD-4) post-hoc Analysen. 2014.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.
9. American Diabetes Association. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. 2005.
10. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.
11. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014.
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, Daring 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. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(12):1852-89.
24. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-47.

25. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj*. 1998;316(7134):823-8.
26. Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(12):1136-41.
27. 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.
28. 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.
29. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clinical therapeutics*. 2008;30(11):1976-87.
30. 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.
31. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. 2012;367(4):319-28.
32. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(7):736-42.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-087. 2013.
34. 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.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2013.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott 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.
42. 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.
43. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes care*. 2003;26(3):881-5.
44. International Diabetes Federation (IDF). *Leitlinie für die postprandiale Glukoseeinstellung*. 2007.
45. Matthaer R, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. 2009.
46. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-2014*. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
47. International Diabetes Federation (IDF). *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 2012.
48. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention*. 2008.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. 2009.

50. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). 2009.
51. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(7):1481-6.
52. Richter B, Lerch C. Metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus – alles unter oder außer Kontrolle? 2010.
53. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
54. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2008.
55. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
56. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16:1165–73.
57. 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.
58. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *The New England journal of medicine*. 2008;359(11):1092-5.
59. 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.
60. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):1035-6.
61. 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.
62. Eli Lilly and Company. Dulaglutide Cardiovascular Event Risk Assessment Cardiovascular Meta-Analysis. 2013.

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Otto T, Lilly Deutschland GmbH,. Abstrakt zu Patientenpräferenzen. 2014.
70. 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.
71. 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.
72. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*. 2011;34 Suppl 2:S132-7.
73. Ehlers APF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie - Aufklärungspflicht des Arztes. 2011.
74. 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.
75. 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.

76. 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.
77. Barnett AH, Craddock 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.
78. Holstein AEE-H. Risk of Hypoglycaemia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. 2003.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective Early Identification of Severe Acute Pancreatitis'. 0000.
83. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World journal of surgery*. 1997;21(2):136-42.
84. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
85. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
86. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
87. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
88. Eli Lilly and Company. Tabular Listing of All Clinical Studies Dulaglutide. 2013.
89. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01191268 H9X-MC-GBDD (AWARD-4). 2014.
90. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Registerbericht NCT01191268 H9X-MC-GBDD (AWARD-4). 2014.

91. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT01191268 H9X-MC-GBDD (AWARD-4). 2014.
92. Kurth B-M. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). 2012.
93. 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.
94. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2012.
95. Mohn A, Matyka KA, Harris DA, Ross KM, Edge JA, Dunger DB. Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescence. Differences in free insulin and glucose levels overnight. Diabetes care. 1999;22(1):27-32.
96. 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.
97. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity. 2014.
98. Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBDD(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 ²⁰] – 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

²⁰ 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 ²¹]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
32	EM74	25.259.791

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

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 ²¹] – 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 ²¹] – 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Interventions] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	19

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Suchschlitz]
Treffer	38
Treffer nach Dublikatentfernung	12

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Suchschlitz]
Treffer	11
Treffer nach Dublikatentfernung	0

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	Dulaglutide [Textfelder] OR LY2189265 [Textfelder] Dulaglutide [Product name/code] OR LY2189265 [Product name/code] OR Dulaglutide [Active Substance] OR LY2189265 [Active Substance] OR Dulaglutide [Title] OR LY2189265 [Title] AND Phase II, III, IV
Treffer	4
Treffer nach Dublikatentfernung	0

Nach Dublikatentfernung verbleiben insgesamt 31 Treffer, wovon 30 ausgeschlossen werden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
	<i>EMBASE</i>	
	Nicht zutreffend.	
	<i>Medline</i>	
	Nicht zutreffend.	
	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	
	Nicht zutreffend.	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	H9X-CR-GBDK NCT01648582	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. 29-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff/Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
2	H9X-JE-GBCG NCT01644500	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. 22-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644500	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
3	H9X-JE-GBCZ NCT01001104	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. 5-4-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studiendauer zu kurz. (A6)
4	H9X-JE-GBDP NCT01558271	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 22-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
5	H9X-JE-GBDQ NCT01468181	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 14-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Sulfonylharnstoff/Biguanid/Thiazolidinedione/alpha-Glukosidase-Inhibitor/Glinide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5)
6	H9X-JE-GBDY NCT01584232	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 14-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Sulfonylharnstoff + Biguanid (750 - 1.500 mg))/ Insulin glargin + Sulfonylharnstoff + Biguanid (750-1.500 mg)) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Nr.	Studienbezeichnung	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-GBDB AWARD-2 NCT01075282	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). 22-1-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid+ Glimepirid+Metformin/Insulin glargin+Glim epirid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
12	H9X-MC-GBDE AWARD-6 NCT01624259	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes. 3-10-2014. 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. Einschlusskriterien. (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+ Insulin 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 (Dulaglutid+Metformin/Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
19	H9X-EW-GBDL NCT01667900	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. 15-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
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 (Dulaglutid/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 Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. 12-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)

Nr.	Studienbezeichnung	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. Einschlusskriterien. (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 (Dulaglutid + Metoprolol oder Lisinopril/Lisinopril + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
24	H9X-MC-GBCP NCT01250834	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. 29-11-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid + Atorvastatin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte 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. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid + Ortho-Cyclen) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
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. Einschlusskriterien. (A1) Intervention (Dulaglutid + Digoxin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)

Nr.	Studienbezeichnung	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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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. Einschlusskriterien. (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)
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
-	-	-	-
<i>PharmNet.Bund*</i>			
-	-	-	-
*Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien s. Tabelle 4-2.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-207 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 4-207 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (26 Wo.): Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wertes (glykosyliertes Hämoglobin) nach 26 Wo bei einer Behandlung mit 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 Insulin lispro (Lisp) einnehmen. Sekundäre Ziele (26 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) nach 26 Wo. bei 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 Weitere Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen als Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (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 (52 Wo.) • Nicht-Unterlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar (52 Wo.) • Überlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar (52 Wo.) • Überlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar (52 Wo.) Vergleich der Effektivität von Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar (nach 26, 52 Wo.): • FSG • 8-point-SMBG • Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und ≤ 6,5 % • Tägliche Lisp Dosis • EQ-5D • APPADL • IW-SP • LBSS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit $HbA_{1c} < 7\%$ ohne symptomatische, nächtliche Hypoglykämie mit einem Plasma-Glukoselevel $\leq 70\text{mg/dL}$) Vergleich der Sicherheit von 1,5 mg Dula, 0,75 mg Dula und Glar (nach 26, 52 Wo. und nach der <i>Follow-up</i>-Phase): • Körpergewicht • BMI • Kardiovaskuläre Ereignisse • EKG Parameter • 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: : <i>Open-Label</i>-zum Komparator, doppelt verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen Studienhorizont: 52 Wo. und <i>Follow-Up</i> Design: parallel, dreiarmlig Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien). • Die <i>Lead-in</i>-Phase wurde von 2 auf 9 Wo. ausgeweitet • Die Erlaubnis, dass Patienten die minimal erlaubte Met Dosis bei V3 erreichten wurde zum Protokoll hinzugefügt. Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“: • Für die Auswertung des EQ-5D und des LBSS wurde das ANCOVA Model genutzt • Patienten, die die Studienmedkation aufgrund von UE abbrachen (enthalten in der Gruppe die, die <i>Rescue Therapy</i> erhielt), wurden im Einklang mit der FDA in die statistische Auswertung eingeschlossen.
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: Erwachsene T2DM Patienten, die trotz einer optimal eingestellten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulinmonotherapie oder in Kombination mit einer OAM-Therapie für mindestens 3 Monate vor V1 einen HbA_{1c}-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 11\%$ hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Patienten mit T2DM (nach <i>World Health Organization</i> (WHO) Diagnosekriterium), die einen HbA_{1c}-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 11\%$ zu V1 haben und deren konventionelle Insulinbehandlung mit oder ohne OAM-Behandlung vor ≥ 3 Monaten begann. Die Patienten mussten eine stabile Insulin Dosis nach der unten genannten Definition haben, um sicher zu stellen, dass eine Behandlungsintensivierung notwendig war: a. wobei eine konventionelle Insulinbehandlung aus 2 oder weniger Dosen Insulin pro Tag, eingeschlossen jeder Kombination aus basalem, basalem und prandialem oder <i>premixed</i>-Insulin (ausgeschlossen ausschließliche prandiale Insulinbehandlung) bestand. b. wenn die übliche verschriebene tägliche Gesamtdosis des Insulins ≥ 40 Einheiten war, dann sollten alle täglichen Gesamtdosen innerhalb der letzten 3 Monate im Rahmen von $\pm 10\%$ der üblichen verschriebenen täglichen Gesamtdosis liegen. c. wenn die übliche verschriebene tägliche Gesamtinsulindosis < 40 Einheiten war, dann sollten alle täglichen Gesamtdosen innerhalb der letzten 3 Monate im Rahmen von ± 4 Einheiten der üblichen verschriebenen täglichen Gesamtdosis liegen. 2. Alter ≥ 18 Jahre. 3. männliche und weibliche nicht schwangere Patienten. Folgende Voraussetzungen galten für gebärfähige Frauen: a. Nachweis eines negativen Serum-Schwangerschaftstest zu V1 b. Einverständnis zu einer sicheren Empfängnisverhütung für die Studiendauer und für 1 Monat nach letzter Dosisverabreichung c. Außerhalb der Stillphase 4. Stabiles Körpergewicht ($\pm 5\%$) für mindestens 3 Monate vor <i>Screening</i>. 5. BMI ≥ 23 und $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ für ≥ 3 Monate vor <i>Screening</i> 6. Patienten, die motiviert, fähig und gewillt waren: a. 1 mal wöchentlich Dula oder 1 mal täglich Glar und zusätzlich 3 mal täglich Lisp vor den Mahlzeiten subkutan zu injizieren (Sehbeeinträchtigte oder körperlich beeinträchtigte Patienten benötigen geschulten, persönlichen Assistenten) b. SMBG Profile anzulegen um die Insulindosierung anzupassen und eine optimale glykämische Kontrolle zu erreichen c. ein Studientagebuch zu führen. 7. Einschlusskriterium wurde gestrichen. 8. Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung (<i>Informed Consent</i>, IC) im Einklang mit den lokalen gesetzlichen und ethischen Bestimmungen zur Studie abgegeben hatten. Ausschlusskriterien: 9. Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM). 10. Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor <i>Screening</i> eine Therapie mit GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1)-Rezeptor-Agonisten (z. B. Exenatid oder Liraglutid) bekamen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor <i>Screening</i> 1 oder mehr ketoazidotische Episoden hatten oder auf Grund eines hyperosmolaren Status oder Komas ins Krankenhaus eingewiesen wurden. 12. Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor <i>Screening</i> eine Behandlung mit Medikamenten zur Gewichtsreduktion (verschrieben oder ohne Verschreibungspflicht) erhielten. 13. Patienten, die innerhalb von 1 Monat vor <i>Screening</i> eine chronische (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) erhielten. 14. Patienten, die innerhalb von 2 Monaten vor der Selektionsphase eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen: • akuter Myokardinfarkt • Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA) III oder IV Klassifizierung • Herzversagen • Schlaganfall 15. Patienten, die eine bekannte klinisch signifikante Gastroparese (z.B. schwere diabetische Gastroparese oder Verstopfung des Magenausgangs) oder eine Magenbypassoperation hatten oder dauerhaft Medikamente, die die gastrointestinale Motilität beeinflussen, einnehmen. 16. Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis, mit Anzeichen oder Symptomen einer anderen Lebererkrankung oder Alanin-Transaminasespiegel (ALT) > 3 mal über der oberen Grenze der Normwerte (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN), festgelegt vom Zentrallabor, ausgenommen Patienten mit nicht alkoholischer Leberverfettung. 17. Patienten, die Anzeichen und Symptome einer chronischen Pankreatitis, einer akuten idiopathischen Pankreatitis zeigten oder bei denen irgendeine Form der Pankreatitis diagnostiziert worden war. 18. Patienten, die eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>, eGFR) von $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zu V1 hatten. 19. Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes signifikante, unkontrollierte endokrine Auffälligkeiten (z.B. Thyreotoxikose, adrenale Krise) aufwiesen. 20. Patienten, die eine persönliche Krankengeschichte oder in der Familienanamnese auftretende Multiple Endokrine Neoplasie (MEN 2) Typ 2A oder 2B in Abwesenheit einer bekannten, medulläre C-Zell Hyperplasie aufwiesen, ausgenommen Patienten deren Gentest negativ für die bei betroffenen Familienmitglieder nachgewiesenen Mutation war. 21. Patienten, die eine persönliche Krankengeschichte oder in der Familienanamnese auftretende medulläre C-Zell Hyperplasie, fokale Hyperplasie, Karzinome (einschließlich sporadischer, familiärer oder als Teil eines MEN 2A oder 2B Syndroms) aufwiesen. 22. Patienten, die zu V1 Serumcalcitoninwerte $\geq 20 \text{ pg/mL}$ aufwiesen. 23. Patienten, die signifikante akute autoimmune Auffälligkeiten (z.B. Lupus oder Rheumatoide Arthritis) aufwiesen. 24. Patienten mit jeglicher Kontraindikation zur geplanten Behandlung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		25. Patienten nach Organtransplantation, ausgenommen Netz- hauttransplantation. 26. Patienten, die aktive oder unbehandelte Krebserkrankungen hatten, oder sich in Remission von einer klinisch signifikanten malignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor V1 befanden, ausgenommen Hautkrebs, <i>in situ</i> Cervixkarzinome und Prostatakrebs. 27. Patienten, die eine Vorgeschichte einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder psychiatrische Erkrankung aufwiesen, die nach Meinung des Studienarztes den Patienten ungeeignet machte, das Studienprotokoll zu kompletieren. 28. Patienten mit jeglicher hämatologischer Veränderung (z.B. hämolytische Anämie, Sichelzellanämie), die sich auf die korrekte Messung der HbA_{1c}-Werte störend auswirkt. 29. Patienten, die selbst oder deren direkten Familienmitglieder in irgendeiner Verbindung mit dem Untersuchungspersonal stehen. 30. Angestellte von Eli Lilly. 31. 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. 32. Patienten, die jemals eine klinische Studie mit Dula begonnen haben (nach Übergabe des ICD). 33. Patienten, die momentan mit mehr als drei täglichen Dosen Insulin behandelt werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	Multizentrische Studie, 101 Studienzentren in 16 Ländern (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexico, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika).
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. • Lead-in-Phase, 9 Wo. von V2 – 3, Laborergebnisse wurden zu V2 auf Zutreffen der unter Item 4a genannten Kriterien überprüft und Patienten wurden diesbezüglich nachselektiert. Die Patienten wurden angewiesen alle OAMs abzusetzen, mit Ausnahme von Met. Die kontinuierliche weitere Einnahme von Met oder das Absetzen von Met konnte vom Prüfarzt entschieden werden. Zum Zeitpunkt V3 musste eine stabile Dosis von Met (minimale Dosis von 1.500 mg/d) erreicht sein. Für Patienten, die bisher kein Met genommen hatten, konnte die Met Dosis ab V2 auftitriert werden, musste aber die minimal erforderliche Dosis von 1.500 mg/d mindestens bei V3 erreicht haben. Ebenso musste die Met Dosis bei Patienten, die mit < 1.500 mg Met vorbehandelt waren, angepasst werden und spätestens zur V3 1.500 mg/d erreicht haben. Die ursprünglichen Insulintherapieregime wurden beibehalten und konnten durch Titration nach Bedarf angepasst werden. Zwischen V3 und V4 sollte die Met Dosis beibehalten werden, die Insulindosis konnte individuell angepasst werden um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Patienten die andere anti-hyperglykämische Medikationen erhielten oder ihre Met Dosis veränderten wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten, die keine Veränderung ihrer OAM zu Beginn der <i>Lead-in</i>-Phase benötigten, erhielten die Erlaubnis wieder zum Zeitpunkt der Randomi-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sierung zu erscheinen. Patienten, bei denen Dosisanpassungen nötig waren, mussten zwischen V3 und dem Zeitpunkt der Randomisierung erscheinen. Dula 0,75 mg • Behandlungsphase, 52 Wo. <i>open-label</i>, Dula 0,75 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion mit Lisp 1-mal täglich, prandial. Für Patienten, die zusätzlich Met erhielten, galt die in der „<i>Lead-in-Phase</i>“ eingestellte Dosis nur basierend auf den im Protokoll aus Sicherheitsaspekten beschriebenen Kriterien zu adjustieren. Innerhalb der ersten 4 Wo. waren die Patienten angehalten ihre Plasmaglukose 2-mal wöchentlich zu kontrollieren und die Insulindosis entsprechend dem festgelegten Algorithmus anzupassen. Gewährleistung eines optimierten Therapieregimes durch Unterstützung der Patienten im Rahmen von vorgegebenen Telefonvisiten. Zu V6 bekamen die Patienten zusätzliche Informationen für die Aufnahme von SMBG-Profilen und zur Anpassung ihrer Insulindosis. Nach V6 waren die Patienten angehalten ihre Insulindosis 1-mal wöchentlich oder falls nötig häufiger anzupassen. • <i>Follow-up-Phase</i>, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, <i>last visit</i>, LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss studienfremde GLP-1 Rezeptoragonisten Dula 1,5 mg • Behandlungsphase, 52 Wo., <i>open-label</i>, Dula 1,5 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion mit Lisp 1-mal täglich, prandial. Für Patienten, die zusätzlich Met erhielten, galt die in der „<i>Lead-in-Phase</i>“ eingestellte Dosis nur basierend auf den im Protokoll aus Sicherheitsaspekten beschriebenen Kriterien zu adjustieren. Innerhalb der ersten 4 Wo. waren die Patienten angehalten ihre Plasmaglukose 2-mal wöchentlich zu kontrollieren und die Insulindosis entsprechend dem festgelegten Algorithmus anzupassen. Gewährleistung eines optimierten Therapieregimes durch Unterstützung der Patienten im Rahmen von vorgegebenen Telefonvisiten. Zu V6 bekamen die Patienten zusätzliche Informationen für die Aufnahme von SMBG-Profilen und zur Anpassung ihrer Insulindosis. Nach V6 waren die Patienten angehalten ihre Insulindosis 1-mal wöchentlich oder falls nötig häufiger anzupassen. • <i>Follow-up-Phase</i>, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, <i>last visit</i>, LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss studienfremde GLP-1 Rezeptoragonisten Glar • Behandlungsphase, 52 Wo., <i>open-label</i>, Glar (zieltitriert) als einmal tägliche subkutane Injektion mit Lisp 1-mal täglich, prandial. Für Patienten, die zusätzlich Met erhielten, galt die in der „<i>Lead-in-Phase</i>“ eingestellte Dosis nur basierend auf den im Protokoll aus Sicherheitsaspekten beschriebenen Kriterien zu adjustieren. Innerhalb der ersten 4 Wo. waren die Patienten angehalten ihre Plasmaglukose 2-mal wöchentlich zu kontrollieren und die Insulindosis entsprechend dem festgelegten Algorithmus anzupassen. Gewährleistung eines optimierten Therapieregimes durch Unterstützung der Patienten im Rahmen von vorgegebenen Telefonvisiten. Zu V6 bekamen die Patienten zusätzliche Informationen für die Aufnahme von SMBG-Profilen und zur Anpassung ihrer Insulindosis. Nach V6 waren die Patienten angehalten ihre In-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sulindosis 1-mal wöchentlich oder falls nötig häufiger anzupassen. • <i>Follow-up</i>-Phase, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, <i>last visit</i>, LV30), das Behandlungsregime wurde durch den untersuchenden Arzt entschieden, Ausschluss studienfremde GLP-1 Rezeptoragonisten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel (26 Wo.): Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wertes (glykosyliertes Hämoglobin) nach 26 Wo. bei einer Behandlung mit einmal wöchentlich 1,5 mg subkutan injiziertem Dulaglutid (Dula) (Interventionsarm) oder mit Insulin glargin (Glar) (Kontrollarm) (zieltitriert) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die Lisp einnehmen. 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 unterhalb der Unterlegenheitsgrenze von 0,4% liegt. Sekundäre Ziele (26 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes (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 Weitere Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.): Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen als Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (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 (52 Wo.) • Nicht-Unterlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar (52 Wo.) • Überlegenheit von 1,5 mg Dula gegenüber Glar (52 Wo.) • Überlegenheit von 0,75 mg Dula gegenüber Glar (52 Wo.) Vergleich der Effektivität von Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Glar (nach 26, 52 Wo.): • FBG und Glukosewerte aus 8-point-SMBG-Profilen, sowie die Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und ≤ 6,5 %. • FBG gemessen durch ein Zentrallabor • Tägliche Dosis Lisp • <i>Patient-Reported Outcomes</i>: EQ-5D, APPADL, IW-SP und LBSS • Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne symptomatische, nächtliche Hypoglykämie mit einem Plasma-Glukoselevel ≤ 70mg/dL) Vergleich der Sicherheit von 1,5 mg Dula, 0,75 mg Dula und Glar (nach 26, 52 Wo. und nach der <i>Follow-up</i>-Phase): • Veränderung des Körpergewichtes und des BMI zum Ausgangswert • Kardiovaskuläre Sicherheitsaspekte: adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse, EKG, Herzfrequenz und Blutdruck

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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 <i>Anti-Drug Antibody</i> Titer und immunsystembezogene UE - Allgemeine Sicherheitsaspekte: UE und Laborparameter
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen.
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 248 Patienten pro Behandlungsarm, die die Studie bis Woche 26 beenden und 223 Patienten pro Behandlungsarm, die die Studie bis Woche 52 beenden, benötigt. Nichtunterlegenheitsschwelle: HbA_{1c} 0,4 %, SD von 1,3 %, ein zweiseitiges 0,05 Signifikanzniveau und eine 20 %-ige <i>Drop-Out</i> 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 abbrechen, konnten aber weiterhin an der Studie zur Bereitstellung von <i>Follow-up</i>-Daten teilnehmen. <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> - Eintreten der Ausschlusskriterien 1, 17, 18, 20, 21, 22 oder 23 nach dem Einschreiben in die Studie (entsprechend Item 4a) - Schwangerschaft - Einnahme eines GLP-1-Rezeptor Agonist, der nicht zu den in der Studie erlaubten gehört und der Patient diesen nicht sofort wieder absetzt - Wunsch des Patienten oder Arztes - Verletzung der Verblindung (durch behandelnden Arzt, Patienten oder durch Studienpersonal) - medizinische, Sicherheits-, regulatorische, gesetzliche Gründe oder Unvereinbarkeit mit der Guten Klinischen Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>, GCP) <u>Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Behandlung mit Dulaglutid Studienmedikation:</u> Patienten deren Behandlung unterbrochen wurde, war es gestattet die Studie unter einer geeigneten Behandlung zur Bereitstellung von <i>Follow-up</i>-Daten zu beenden. Die Behandlung wurde unter den folgenden Umständen abgebrochen: - Eintreten der Ausschlusskriterien 10, 11, oder 16 nach dem Einschreiben in die Studie (entsprechend Item 4a) - bei Studienabbruch wegen SAE muss auch der Behand-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		lungsabbruch folgen und Eli Lilly muss sofort in Kenntnis gesetzt werden • bei Benötigung einer dauerhaften (länger als 14 Tage) systemischen Glukokortikoidtherapie (wie unter Ausschlusskriterium 5 (Item 4a) definiert) • Unverträglichkeit (z. B.: renitente Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) mit der Behandlung • Entwicklung einer akuten Pankreatitis • Entwicklung einer akuten Hepatitis oder ALT Werte ≥ 3 mal über ULN oder Laborwerte, die Leberuntersuchungen erfordern würden • Anstieg des Serumcalcitoninwertes um ≥ 50 % vom Ursprungswert und einem gleichzeitigen Endwert von > 35 pg/mL (diese Patienten wurden aufgefordert zusätzliche endokrinologische Untersuchungen vornehmen zu lassen); bei einem Endwert von ≥ 20 pg/mL aber ≤ 35 pg/mL wurde die Behandlung nur abgebrochen, wenn der Wert einen Monat später weiter anstieg (≥ 10 %), bei gleichbleibendem (< 10 %) oder fallendem Endwert konnten die Patienten die Studie fortsetzen. Ausgenommen bei einer akuten Pankreatitis, Nierenerkrankung oder Nierenerkrankungen im Endstadium, nach Absprache mit einem Arzt wieder aufgenommen werden. <u>Ausschluss von Studienorten:</u> 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 <i>Voice Response</i> -System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata: • Länderzugehörigkeit • Vorangegangene Met-Behandlung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Übermittlung der Zuteilung Durch IVRS Allocation Concealment Methodenimmanent durch IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IVRS Aufnahme in die Studie Durch Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) <i>open-label</i>, verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen b) <i>open-label</i>, verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen c) <i>open-label</i>, verblindet hinsichtlich der Dula-Dosierungen Verblindung durch IVRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit	Die Dula Dosisinterventionen sind klare Flüssigkeiten in identischen Spritzen, mit Lot-Nummern versehen und wurden beide

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	von Interventionen	einmal wöchentlich subkutan injiziert. Die Insulin glargindosisintervention wurde einmal täglich appliziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Wo. 26 (V11) • <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA sekundäre Ziele: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) <u>alle weiteren sekundären Ziele:</u> • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) Analyse, <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML) Studienpopulation <i>Intention-To-Treat</i> Population (ITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Medikation erhielten <i>Per-Protocol</i> Population (PP): Alle Patienten, die die Studie beendeten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse - HbA_{1c}-Wert: • Met-Behandlung • vorhergehende Insulintherapie • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre and ≥ 65 Jahre) • Abstammung und Ethnizität • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zur Baseline Subgruppenanalyse - Gewicht: • Met-Behandlung • vorhergehende Insulintherapie • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre and ≥ 65 Jahre) • Abstammung und Ethnizität • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zur Baseline
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behand-	a) n = 884 Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 293 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 295 Interventionsgruppe Glar: n = 296 b1) n = 759 (beendet Wo. 26)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	lung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 255 Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 248 Interventionsgruppe Glar: n = 256 c) n = 884
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 52 Wochen Studiendauer: Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 55 • 25 Patientenentscheidung • 13 Unerwünschte Ereignisse • 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 5 <i>Lost to follow up</i> • 8 Entscheidung des Arztes • 2 Entscheidung des Sponsors • 1 Todesfall Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 58 • 19 Patientenentscheidung • 21 Unerwünschte Ereignisse • 3 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 8 <i>Lost to follow up</i> • 6 Entscheidung des Arztes • 1 Protokollverletzung Interventionsgruppe Glar: n = 52 • 21 Patientenentscheidung • 8 Unerwünschte Ereignisse • 9 <i>Lost to follow up</i> • 9 Entscheidung des Arztes • 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt • 1 Protokollverletzung • 3 Todesfall
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• geplanter erster Patient: Oktober 2010 • geplanter letzter Patient: November 2012 • tatsächlicher erster Patient: 27.10.2010 • tatsächlicher letzter Patient: 21.09.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminaselevel, ANCOVA: *Analysis of Covariance*, APPADL: *Ability to Perform Activities of Daily Living*; BMI: *Body Mass Index*, dL: Deziliter, Dula: Dulaglutid, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D: *EuroQoL 5 Dimension*, FBG: *Fasting Blood Glucose*, GAD: *Glutamic Acid Decarboxylase*; GCP: *Good Clinical Practice*, Glar: Insulin glargin, GLP-1: *Glucagon-like Peptide-1*, HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, HR: Herzrate, IC: *Informed Consent*, ICD: *Informed Consent Document*, ITT: *Intention-to-Treat Population*, IVRS: *Interactive-Voice-Response System*, IW-SP: *Impact of Weight on Self-Perception*, KI: Konfidenzintervall, LBSS: *Low Blood Sugar Survey*, L: Liter, LOCF: *Last (Postbase-line)-Observation-Carried-Forward*, LV30: *30 days after last study visit*, MEN 2: Multiple Endokrine Neoplasie, Met: Metformin, mg: Milligramm, mmol: Millimol, MMRM: *Mixed-Model Repeated Measure*, NYHA: *New York Heart Association*, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, PP: *Per-Protocol Population*, PRO: *Patient-Reported Outcome*, REML: *Restricted Maximum Likelihood*, SAP: *Sstatistical Analysis Protocol*, SAE: *Serious Adverse Event* SD: Standardabweichung, SMBG: *8-point Self-Monitored Blood Glucose*, T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus, TEAEs: *Treatment-Emergent Adverse Events*, ULN: *Upper Limit of Normal*, V: *Visit*; WHO: *World Health Organization*, Wo.: Woche(n)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

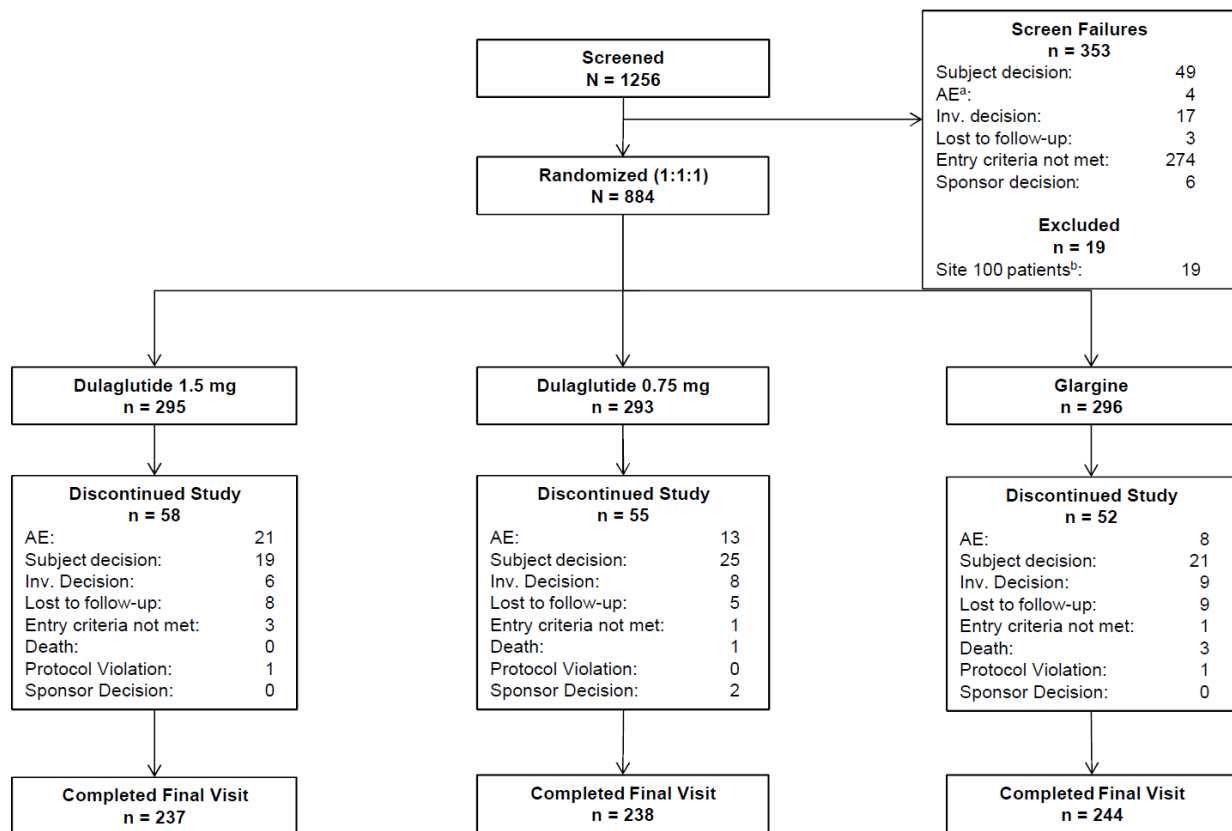


Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie H9X-MC-GBDD

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. Quellspezifische 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 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDD

Studie: H9X-MC-GBDD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (98)	A
Studienbericht (1)	B
Registerbericht (89)	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. *Summary of Study Design*
 B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*
 C Abschnitt: *Study Design*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A Abschnitt 7: *Investigational Plan*, 7.1. *Summary of Study Design*
 A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.3. *Method of Assignment to Treatment*
 B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Summary of Study Design*
 B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A Abschnitt 7: *Investigational Plan*, 7.1. *Summary of Study Design*

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Summary of Study Design*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7: *Investigational Plan*, 7.1. *Summary of Study Design*

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9: *Investigational Plan*, 9.1. *Summary of Study Design*

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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 Verzerrungspotenzial 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}, 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 Injektions-training 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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 glykolierten Hämoglobins (HbA_{1c}) war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist der HbA_{1c} ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektions-

training 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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 glykolierten Hämoglobins (HbA_{1c}) war der primäre Endpunkt und Teil verschiedener sekundärer Endpunkte. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist der HbA_{1c} ein Messwert, der frei von Subjektivität erhoben werden kann. Dieser Messwert wurde verblindet in einem Zentrallabor erhoben und dem Prüfarzt übermittelt. Auch das Sponsor Studienteam war hinsichtlich dieser und anderer Messwerte, die eine Verblindung hätten beeinflussen können, verblindet. Außerdem wurde zur Vermeidung weiterer Verzerrung das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile wurden erstellt und durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektions-training 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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*, 9.7. *Blinding*
 A Abschnitt 10: *Efficacy, Health Outcome/Quality of Life Measures, Safety Evaluations, Sample Collection and Testing (Standard Laboratory Testing, Stored, and Banked Samples), and Appropriateness of Measurements*, 10.3.1.5. *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*
 A Abschnitt 9.5: *Efficacy and Safety Variables*, 9.5.4.1.2.4. *Cardiovascular Safety*
 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
Um die, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrung abzumildern, wurden nicht-tödliche kardiovaskuläre (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinter-ventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinter-ventionen)) 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*, 9.7. *Blinding*
A Abschnitt 10: *Efficacy, Health Outcome/Quality of Life Measures, Safety Evaluations, Sample Collection and Testing (Standard Laboratory Testing, Stored, and Banked Samples), and Appropriateness of Measurements*, 10.3.1.5. *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 9.5: *Efficacy and Safety Variables*, 9.5.4.1.2.4. *Cardiovascular Safety*
C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: Es fand keine Verblindung hinsichtlich der Behandlungen mit Glar und Dula statt. Le-

diglich 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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 nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.3. *Method of Assignment to Treatment*

A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ist anzunehmen.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP (*Ability to Perform Activities of Daily Living/Impact of Weight 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Verschiedene Aspekte mildern aber das, durch das Studiendesign bedingte, Verzerrungspotenzial ab. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

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

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

Endpunkt: Sicherheit/Nebenwirkungen - Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.3. *Method of Assignment to Treatment*A Abschnitt 9: *Treatment*, 9.7. *Blinding*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt 12: *Sample Size and Statistical Methods*B Abschnitt 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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*, 9.7. *Blinding*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.3. *Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B Abschnitt 9.4: *Treatments*, 9.4.6. *Blinding*

C Abschnitt: *Study Design*

Begründung: 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 9.7: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung: Da der Endpunkt jedoch frei von Subjektivität erfass- und messbar ist, wurde trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
