Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 B

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.07.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers **6**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **9**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 10
4.2 Methodik 14
4.2.1 Fragestellung 14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 15
4.2.3 Informationsbeschaffung 22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 27
4.2.5.3 Meta-Analysen 28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 40
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 48
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 49
4.3.2 Weitere Unterlagen 49

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 49
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 50
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 50
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 51
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 54
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche 55
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 55
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 56
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 56
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 58
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 59
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 59
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 59
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 60
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 60
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 61
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 62
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 62
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 62
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 62
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 62
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 63
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 63
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 64
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 65
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 65
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 66
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 66
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 66
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 66
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 67
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 67
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 68
4.7 Referenzliste 68
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 70
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 78
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 86
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 87
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 147

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 150

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 47
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 51
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche 51
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 55
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 56
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 56
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 57
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 57
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 58
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 60

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 60
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 61
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 63
Tabelle 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 66
Tabelle 4-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 148
Tabelle 4-27 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 151

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

Seite

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Suche nach RCT für direkte Vergleiche 18

Tabelle 4-B: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Potenziell möglicher einstufiger indirekter Vergleich 34
Abbildung 2: Potenziell möglicher zweistufiger indirekter Vergleich 34
Abbildung 3: Matrix der indirekten Vergleiche 36
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 48
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
BMI	Body Mass Index
DUAL	DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NN	Novo Nordisk
OAD	Orale Antidiabetika
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
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.

Fragestellung

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für

- die Intervention Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*)
- bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Patientenpopulation*)
- basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*)
- im Vergleich zu „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ (*zweckmäßige Vergleichstherapie*)
- in Bezug auf *patientenrelevante Endpunkte* (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse)

zu bewerten?

Datenquellen

Für die Nutzenbewertung wurde durch eine systematische Informationsbeschaffung nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, die den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die Selektion der für diese Nutzenbewertung relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Dabei wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien) und alle Studien, für die Novo Nordisk Sponsor ist oder war oder bei denen Novo Nordisk auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, sowie weitere potenziell relevante Studien, die in den bibliografischen Datenbanken und Registern für klinische Studien identifiziert wurden, berücksichtigt.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Zusätzlich wurden die relevanten Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP WHO, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden RCT zu Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln an erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ gewählt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid sollten für den Nutzennachweis neben Humaninsulin ggf. auch Insulinanaloga als ZVT berücksichtigt werden. Eine ausführliche Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse für Insulinanaloga auf Humaninsulin bei einer kurzfristigen Betrachtung ist dem hierfür relevanten Abschnitt 3.1.2 von Modul 3 zu entnehmen. Für die Kostenbetrachtung wurde Humaninsulin herangezogen (siehe Modul 3).

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Störungen der Nierenfunktion
- Änderung des Wertes des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c})
- Lebensqualität mittels SF-36
- Lebensqualität mittels TRIM-D
- Nicht schwere Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämien
- Änderung des Körpergewichts
- HbA_{1c}-Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme
- Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)
- Schwerwiegende UE (gesamt)
- Therapieabbruch aufgrund UE

- UE von besonderem Interesse (Pankreatitis, Erkrankungen der Schilddrüse, Dehydrierung, diabetische Retinopathie)

Es wurden keine Restriktionen bezüglich Sprache und Zeitraum vorgenommen.

Studien, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, wurden ausgeschlossen: Tierexperimentelle Studien; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen; weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials; gepoolte Analysen.

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

Im betrachteten Anwendungsgebiet konnten keine direkt vergleichenden Studien zu Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der gewählten ZVT „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ identifiziert werden. Ebenso lagen keine Studien vor, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Daher konnten keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Eine Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid ist für Patienten nach Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) sowie nach Versagen einer Therapie mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten oder nach Versagen einer Therapie mit Basalinsulin, jeweils in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, geeignet. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, 1-mal täglichen Verabreichung können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive abgebaut werden.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Insulin degludec/Liraglutid

- **den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml Insulin degludec, Liraglutid und Exenatid[1] senkt,**
- **gleichzeitig ein verringertes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml und Insulin degludec aufweist,**

[1] Insulin degludec/Liraglutid wurde mit einer GLP-1 Rezeptor-Agonisten-Therapie (DUAL III) verglichen: 79,5 % der Patienten erhielten Liraglutid und 20,5 % Exenatid.

- **sowie zu einer signifikanten Gewichtsreduktion bzw. zu einer Gewichtsneutralität im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml und Insulin degludec führt**

- **und darüber hinaus signifikant die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml, Liraglutid und Exenatid**1 **verbessert.**

Der medizinische Nutzen von Insulin degludec/Liraglutid nach Versagen einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln wurde in der Zulassungsstudie NN9068-3851 (DUAL III) nachgewiesen. Allerdings wurden die Patienten im Vergleichsarm dieser Studie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten und nicht mit Insulin behandelt. Daher kann anhand der vorliegenden zulassungsrelevanten Studie NN9068-3851 (DUAL III) kein direkter Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der gewählten ZVT „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“, durchgeführt werden.

Ein indirekter Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens konnte mangels dafür geeigneter Studien ebenso nicht durchgeführt werden.

Der Nachweis eines Zusatznutzens für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT war daher aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich. Ein Zusatznutzen für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“, wird von Novo Nordisk entsprechend nicht beansprucht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nachweis eines Zusatznutzens ist aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich. Daher kann Novo Nordisk keinen Zusatznutzen für Insulin degludec/Liraglutid (in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) im Vergleich zu „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“, im betrachteten Anwendungsgebiet beanspruchen.

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.

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für

- die Intervention Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*)

- bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Patientenpopulation*)

- basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*)

- im Vergleich zu „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ (*zweckmäßige Vergleichstherapie*)

- in Bezug auf *patientenrelevante Endpunkte* (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse)

zu bewerten?

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.

Direkte Vergleiche

Es wurden folgende Kriterien für den Einschluss von Studien für direkte Vergleiche von Insulin degludec/Liraglutid mit der gewählten ZVT berücksichtigt:

Population

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln laut Studienangabe betrachtet.

Intervention und Vergleichstherapie

Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln war die zu prüfende Intervention.

Als ZVT wurde „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ gewählt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid sollten nach Ansicht von Novo Nordisk für den Nutzennachweis neben Humaninsulin auch Insulinanaloga als ZVT berücksichtigt werden. Eine ausführliche Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse für Insulinanaloga auf Humaninsulin bei einer kurzfristigen Betrachtung ist dem hierfür relevanten Abschnitt 3.1.2 von Modul 3 zu entnehmen. Für die Kostenbetrachtung wurde Humaninsulin herangezogen (siehe Modul 3).

Insulin degludec/Liraglutid, OAD, Humaninsulin und Insulinanaloga wurden im Rahmen ihrer deutschen bzw. EU-Zulassung bewertet.

Endpunkte

Mindestens einer der folgenden Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Störungen der Nierenfunktion
- Änderung des HbA_{1c}-Wertes
- Lebensqualität mittels SF-36
- Lebensqualität mittels TRIM-D
- Nicht schwere Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämien
- Änderung des Körpergewichts
- HbA_{1c}-Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme
- UE (gesamt)
- Schwerwiegende UE (gesamt)
- Therapieabbruch aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse (Pankreatitis, Erkrankungen der Schilddrüse, Dehydrierung, diabetische Retinopathie)

Sprache und Zeitraum

Es wurden keine Restriktionen bezüglich Sprache und Zeitraum vorgenommen.

Studientypen

Es wurden nur RCT betrachtet, da sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der höchsten Ergebnissicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft.

Studiendauer

Die EMA empfiehlt für konfirmatorische Studien eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten [1]. Gleichermaßen wurde in der Nutzenbewertung anderer Antidiabetika eine Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium gewählt [2, 3]. Darauf basierend wurde eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gewählt.

Tabelle 4-A fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Suche nach RCT für direkte Vergleiche

Ein- und Ausschlusskriterien		**Details**
Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln laut Studienangabe
E2	Intervention	Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus bzw. der EU-Zulassung (für weitere Details siehe 4.2.2)
E3	Vergleichstherapie	Humaninsulin[1] plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus bzw. der EU-Zulassung (für weitere Details siehe 4.2.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte (siehe 4.2.2)
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 24 Wochen
Ausschlusskriterien		
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials	
A4	Gepoolte Analysen	

GLP-1: Glucagon-like peptide-1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Ein- und Ausschlusskriterien	Details
[1]Es wurden neben lang wirkenden Humaninsulinen auch die in Deutschland zugelassenen modernen Insuline berücksichtigt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.1), da laut G-BA für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit modernen Insulinen / Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann [4].	

Indirekte Vergleiche

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche sollten RCT identifiziert werden, bei denen die gewählte ZVT mit einem möglichen Brückenkomparator verglichen wurde. Dabei wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Vergleichstherapie und Brückenkomparator

Die Vergleichstherapie für gesuchte RCT für indirekte Vergleiche ist ebenso wie bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“.

Zur Identifikation von Studien, die als Grundlage für einen indirekten Vergleich verwendet werden können, wurde die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen (Tabelle 4-1). Zudem wurde eine systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Hierbei wurde ausschließlich die Studie NN9068-3851 (DUAL III) identifiziert, anhand derer die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid im Anwendungsgebiet B für die Zulassung nachgewiesen wurde.

Die Studie NN9068-3851 (DUAL III) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Liraglutid oder Exenatid), jeweils in Kombination mit Metformin ± Pioglitazon ± Sulfonylharnstoff, untersucht wurde. Die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde dabei mit der gleichen Dosierung wie vor Studienbeginn fortgesetzt. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7,0 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10,0 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m² eingeschlossen. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid (n = 286) und GLP-1 Rezeptor-Agonisten (n = 143).

Als mögliche Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich kommen folglich Liraglutid + Metformin ± weitere(s) OAD bzw. Exenatid + Metformin ± weitere(s) OAD, jeweils täglich verabreicht, infrage.

In der Studie NN9068-3851 (DUAL III) wurden nur 20,5 % der Patienten mit Exenatid täglich behandelt. Demgegenüber erhielten 79,5 % der Patienten im Vergleichsarm Liraglutid.

Für einen möglichen indirekten Vergleich wäre dementsprechend eine Studie gegenüber Liraglutid + Metformin ± weitere(s) OAD zu bevorzugen. Der Vollständigkeit halber wurde die Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche jedoch auch für Studien mit Exenatid + Metformin ± weitere(s) OAD durchgeführt.

Population

Um eine Homogenität der Populationen zwischen den verschiedenen Studien für einen indirekten Vergleich zu gewährleisten, sollten die zu suchenden Studien analog zur Studie NN9068-3851 (DUAL III) erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einschließen, die unter einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Liraglutid oder Exenatid) + Metformin ± weitere(s) OAD bezüglich ihres Blutzuckers nicht ausreichend kontrolliert waren. Des Weiteren sollten die Studienpopulationen hinsichtlich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn und sonstiger Einschlusskriterien vergleichbar sein.

Endpunkte

Siehe Abschnitt 4.2.2 bzw. entsprechenden Abschnitt für direkte Vergleichsstudien

Sprache und Zeitraum

Siehe Abschnitt 4.2.2 bzw. entsprechenden Abschnitt für direkte Vergleichsstudien

Studientypen

Siehe Abschnitt 4.2.2 bzw. entsprechenden Abschnitt für direkte Vergleichsstudien

Studiendauer

Die EMA empfiehlt für konfirmatorische Studien zu Insulinprodukten eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten [1]. Die Studiendauer der Studie NN9068-3851 (DUAL III) betrug 26 Wochen. Bei Studien, die für einen indirekten Vergleich mit der Studie NN9068-3851 (DUAL III) potenziell infrage kämen und länger als 26 Wochen dauerten, wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit primär Studienergebnisse zum Zeitpunkt 26 Wochen herangezogen.

Tabelle 4-B fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT für indirekte Vergleiche zusammen.

Tabelle 4-B: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Ein- und Ausschlusskriterien		**Details**
Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten + Metformin ± weitere(s) OAD
E2	Intervention	Nicht für indirekten Vergleich zutreffend
E3a	Vergleichstherapie	Humaninsulin[1] + Metformin Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3b	Brückenkomparator	Liraglutid oder Exenatid (tägliche Applikation) + Metformin ± weitere(s) OAD Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte (siehe 4.2.2)
E5	Studientypen	RCT (direkter Vergleich mit Brückenkomparator)
E6	Studiendauer	Studiendauer ≥ sechs Monate (bzw. ≥ 24 Wochen)
Ausschlusskriterien		
A1	Tierexperimentelle Studien	-
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	-
A3	Keine Ergebnisse verfügbar, d. h. weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials	-
A4	Gepoolte Analysen, Meta-Analysen	-

OAD: Orales Antidiabetikum; RCT*:* Randomisierte kontrollierte Studie

[1]Es wurden neben lang wirkenden Humaninsulinen auch die in Deutschland zugelassenen modernen Insuline berücksichtigt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.1), da laut G-BA für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit modernen Insulinen / Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann [4].

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.

Suche nach RCT für direkte Vergleiche

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)"

Die bibliografische Suche wurde am 02.06.2015 durchgeführt. Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert. Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A1.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Um einen vollständigen Studienpool für mögliche indirekte Vergleiche zu gewährleisten, wurden folgende Datenbanken systematisch durchsucht:

- MEDLINE
- EMBASE (Global information & analysis [GLIA] Cross® Database)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)"

Die bibliografische Suche wurde am 18.05.2015 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet.

Pro Datenbank wurde eine Suche zu klinischen Studien mit Liraglutid + Metformin bzw. Exenatid + Metformin gegenüber Insulin + Metformin (sowie ausgewählten Synonymen) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Die Suche in MEDLINE wurde über PubMed durchgeführt. Die Suche in EMBASE erfolgte über die Plattform GLIA Cross Database und die Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte direkt über Wiley Online Library - The Cochrane Library. Als Hintergrundtherapie wurden jeweils auch weitere OAD akzeptiert.

Duplikate wurden ausgeschlossen. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet. Die detaillierte Darstellung der bibliografischen Literaturrecherche findet sich in Anhang 4-A2.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT für direkte Vergleiche

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register
- PharmNet.Bund
- ICTRP Search Portal

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B1 zu entnehmen.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Um einen vollständigen Studienpool für mögliche indirekte Vergleiche zu gewährleisten, wurden folgende Datenbanken systematisch durchsucht:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register
- PharmNet.Bund
- ICTRP Search Portal

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B2 zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X6) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt

(siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[5] 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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] 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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert und somit keine Meta-Analysen durchgeführt werden konnten.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

[6] *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.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. 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“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

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.*

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *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.*

Im Rahmen der durchgeführten systematischen Literaturrecherchen konnten keine direkt vergleichenden RCT zu Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der gewählten ZVT gefunden werden. Indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden. Dies wird nachfolgend begründet:

Zur Identifikation von Studien, die als Grundlage für einen indirekten Vergleich verwendet werden können, wurde die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen (Tabelle 4-1). Zudem wurde eine systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Hierbei wurde ausschließlich die Studie NN9068-3851 (DUAL III) identifiziert, anhand derer die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid im Anwendungsgebiet B für die Zulassung nachgewiesen wurde.

Die Studie NN9068-3851 (DUAL III) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Liraglutid oder Exenatid) jeweils in Kombination mit Metformin ± Pioglitazon ± Sulfonylharnstoff untersucht wurde. Die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde dabei mit der gleichen Dosierung wie vor Studienbeginn fortgesetzt. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7,0 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10,0 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m² eingeschlossen. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid (n = 286) und GLP-1 Rezeptor-Agonisten (n = 143). Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu einer unveränderten Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten bezüglich der Blutzuckerkontrolle.

Für die gewählte ZVT „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ liegt derzeit keine direkt vergleichende RCT zu Insulin degludec/Liraglutid vor.

Grundlage für alle potenziellen indirekten Vergleiche ist die zum Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid nach Versagen einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten vorhandene Studie NN9068-3851 (DUAL III), in welcher alle Patienten Metformin als Begleitmedikation erhielten (siehe oben). Für die in der gewählten ZVT enthaltene Therapiesituation „Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen“ liegen somit keine Daten für das zu bewertende Arzneimittel Insulin degludec/Liraglutid vor, da alle Patienten der Studie NN9068-3851 (DUAL III) Metformin-geeignet waren. Diese Teilfragestellung, die sich aus der gewählten ZVT ergibt, wird daher bezüglich möglicher indirekter Vergleiche nicht weiter betrachtet.

Untersuchung der Novo Nordisk-internen Studiendatenbank

In einem ersten Schritt hat Novo Nordisk die eigene, interne Studiendatenbank durchsucht.

Ein qualitativ hochwertiger und aussagekräftiger indirekter Vergleich kann nach Ansicht von Novo Nordisk nur dann durchgeführt werden, wenn hierfür Rohdaten zur Verfügung stehen und damit eine infrage kommende Studienpopulation adäquat ausgewertet werden kann (z. B. zum Zwecke der Operationalisierung der Hypoglykämien nach G-BA/IQWiG-Definition: hypoglykämische Symptome plus Blutzuckermesswert unterhalb einer bestimmten Schwelle). Rohdaten liegen Novo Nordisk nur für die jeweils als Sponsor durchgeführten Studien vor.

Generell gilt es bei einem indirekten Vergleich zu bedenken, dass es herausfordernd ist, Studien für einen indirekten Vergleich zu identifizieren, die in den Aspekten „Patientencharakteristika“ und „Studiendesign“, v. a. hinsichtlich der Titration der Studienmedikation oder der Operationalisierung der Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, ausreichend vergleichbar sind. Diese Ansicht hat sich in fast allen bisherigen Nutzenbewertungen mit einem indirekten Vergleich, v. a. in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2, bestätigt.

Die weit angelegte Suche in der eigenen, internen Studiendatenbank lieferte folgende Studien, die für einen indirekten Vergleich relevante Brückenkomparatoren aufweisen: NN2211-1697 (LEAD 5), NN2211-1842, NN1250-3944 und NN2211-3917. Im Folgenden wird die Relevanz dieser Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches dargestellt.

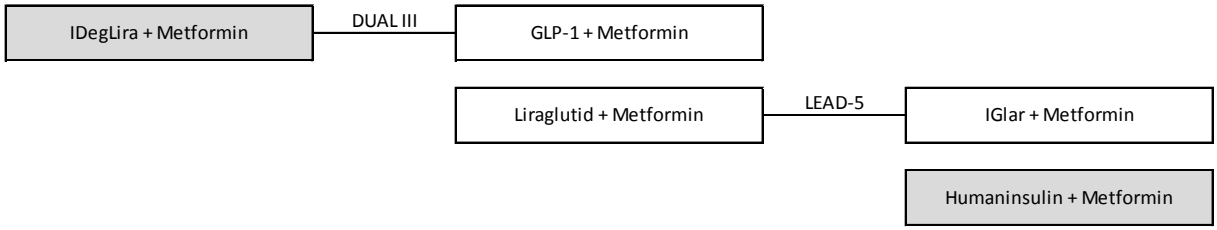

Abbildung 1: Potenziell möglicher einstufiger indirekter Vergleich

Werden die Studienarme betrachtet, könnte für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der ZVT „Humaninsulin plus Metformin“ mittels der Studie LEAD 5 ein einstufiger indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden (siehe Abbildung 1 oben). Bei der LEAD 5-Studie handelt es sich um eine randomisierte aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid bei mit OAD vorbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ($HbA_{1c} \geq 7,0$ %) im Alter von ≥ 18 bis ≤ 80 Jahren untersucht wurde. Die Patienten erhielten entweder Liraglutid oder Placebo oder Insulin glargin 100 E/ml (alle in Kombination mit Glimepirid und Metformin). Die Studienpopulation der LEAD 5-Studie unterscheidet sich jedoch grundsätzlich von der Population der Studie NN9068-3851 (DUAL III): NN9068-3851 (DUAL III) schließt Patienten nach Versagen von GLP-1 Rezeptor-Agonisten ein, in der LEAD 5-Studie sind es Patienten nach OAD-Versagen. Somit ist ein methodisch adäquater indirekter Vergleich anhand der LEAD 5-Studie nicht möglich.

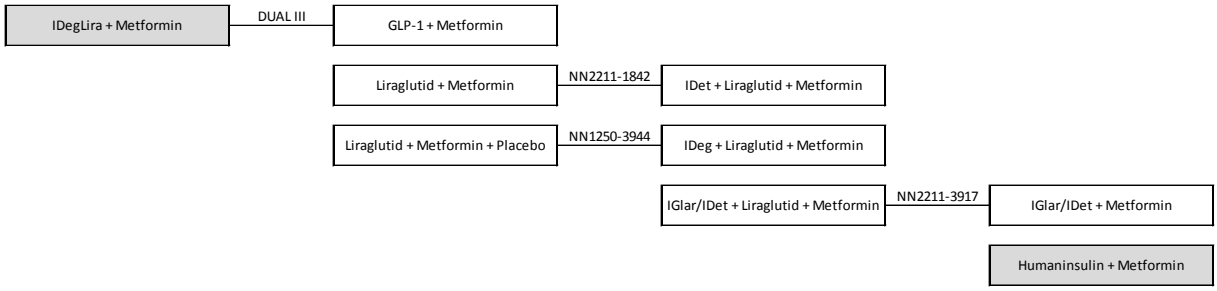

Abbildung 2: Potenziell möglicher zweistufiger indirekter Vergleich

Werden die Studienarme betrachtet, könnte mittels der Studien NN2211-1842, NN1250-3944, und NN2211-3917 ein indirekter Vergleich nach Bucher über zwei Stufen durchgeführt werden (siehe Abbildung 2 oben).

Allerdings sind die Patientenpopulationen der Studien NN2211-1842 und NN1250-3944 sowie der Studie NN2211-3917 nicht vergleichbar: In die Studie NN2211-3917 wurden Patienten nach Versagen einer Basalinsulin-Therapie mit oder ohne Metformin, hingegen in die Studien NN2211-1842 und NN1250-3944 Patienten nach Versagen von GLP-1 Rezeptor-Agonisten eingeschlossen. Somit ist ein qualitativ hochwertiger und aussagekräftiger indirekter Vergleich anhand dieser Studien nicht möglich.

Des Weiteren weisen indirekte Vergleiche, die über lediglich einen Brückenkomparator durchgeführt werden, bereits eine geringe Ergebnissicherheit auf und können bestenfalls als mäßig ergebnissicher angesehen werden [5]. Es ist folglich anzunehmen, dass eine zusätzlich zu berücksichtigende Stufe in einem indirekten Vergleich zu einer weiteren Herabsetzung der Ergebnissicherheit führen würde.

Zusammenfassend konnten in der Novo Nordisk-internen Studiendatenbank keine RCT identifiziert werden, die einen methodisch adäquaten indirekten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der gewählten ZVT „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ ermöglicht hätten.

Systematische Literaturrecherche nach Studien, die für einen indirekten Vergleich infrage kämen

In einem zweiten Schritt hat Novo Nordisk im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche nach RCT gesucht, bei denen die gewählte ZVT mit einem möglichen Brückenkomparator verglichen wurde. Wie oben beschrieben ist Grundlage für alle potenziellen Vergleiche die Studie NN9068-3851 (DUAL III).

Die Studie NN9068-3851 (DUAL III) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Liraglutid oder Exenatid) jeweils in Kombination mit Metformin ± Pioglitazon ± Sulfonylharnstoff untersucht wurde.

Als mögliche Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich kommen folglich Liraglutid + Metformin ± weitere(s) OAD bzw. Exenatid + Metformin ± weitere(s) OAD, jeweils täglich verabreicht, infrage.

In der Studie NN9068-3851 (DUAL III) wurden nur 20,5 % der Patienten mit Exenatid täglich behandelt. Demgegenüber erhielten 79,5 % der Patienten im Vergleichsarm Liraglutid. Für einen möglichen indirekten Vergleich wäre dementsprechend eine Studie gegenüber Liraglutid + Metformin ± weitere(s) OAD zu bevorzugen. Der Vollständigkeit halber wurde die systematische Literaturrecherche jedoch auch für Studien mit Exenatid + Metformin ± weitere(s) OAD durchgeführt.

In Abbildung 3 werden die infrage kommenden indirekten Vergleiche grafisch dargestellt.

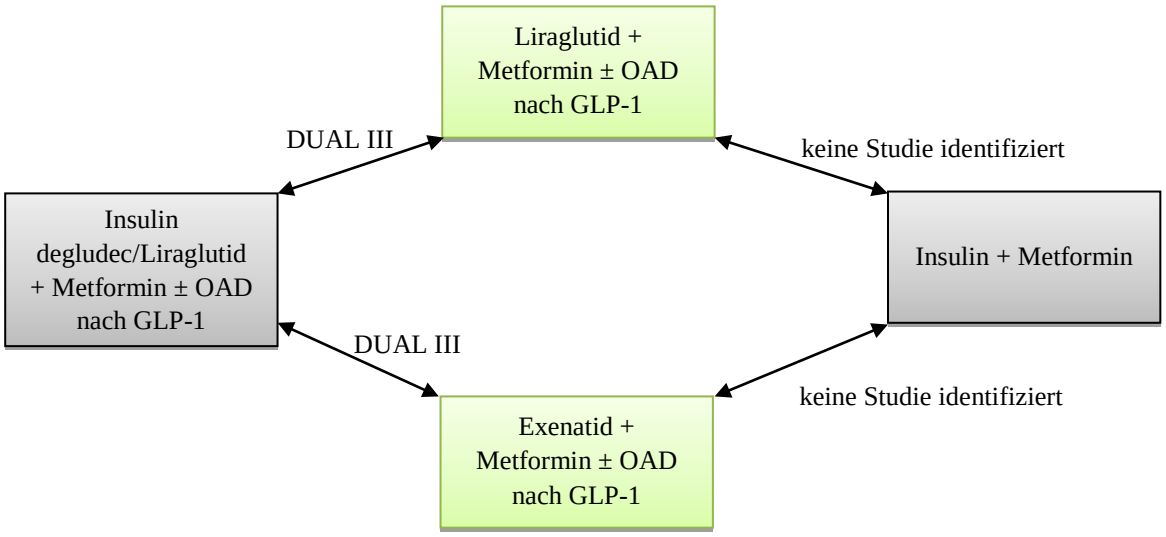

Abbildung 3: Matrix der indirekten Vergleiche

Durch die systematische Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern konnte keine Studie identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich geeignet wäre.

Es konnte daher kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Auf eine weitere Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleichs wird entsprechend verzichtet.

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 4-1: 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**
NN9068-3851 (DUAL III)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec/Liraglutid + MET +/- Pioglitazon +/- SU Fortsetzung der GLP-1 Rezeptor-Agonisten-Therapie (Liraglutid oder Exenatid) + MET +/- Pioglitazon +/- SU
GLP-1: Glucagon-like peptide-1; MET: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-1 haben den Stand 15.07.2015. Weitere Studien aus dem DUAL-Studienprogramm betreffen die Teilanwendungsgebiete A1 („wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht“) und A2 („wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen“) und finden sich daher nicht in der obigen Tabelle 4-1.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
NN9068-3851 (DUAL III)	Einschlussgrund E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt.

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.

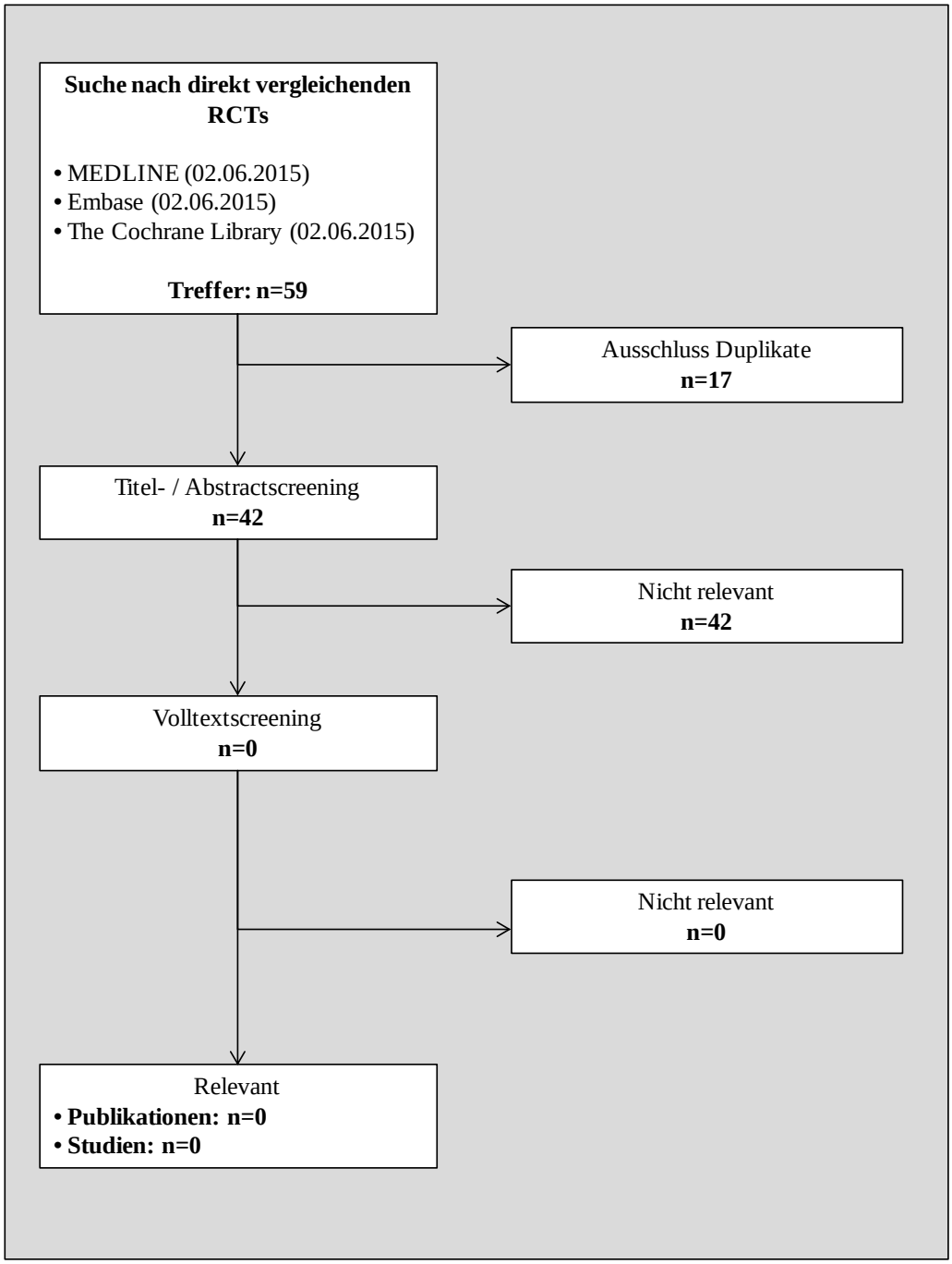

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-1) 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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Keine relevante Studie identifiziert				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-3 hat den Stand 03.06.2015 (Zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften 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 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine relevante Studie identifiziert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine relevante Studie identifiziert						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Keine relevante Studie identifiziert						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Keine relevante Studie identifiziert			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
Keine relevante Studie identifiziert				

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Keine relevante Studie identifiziert							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine relevante Studie identifiziert					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Keine relevante Studie identifiziert	

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 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Keine relevante Studie identifiziert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
Keine relevante Studie identifiziert	

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien zum direkten Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid mit der ZVT im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Keine relevante Studie identifiziert					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 16.07.2015 ab.

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

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

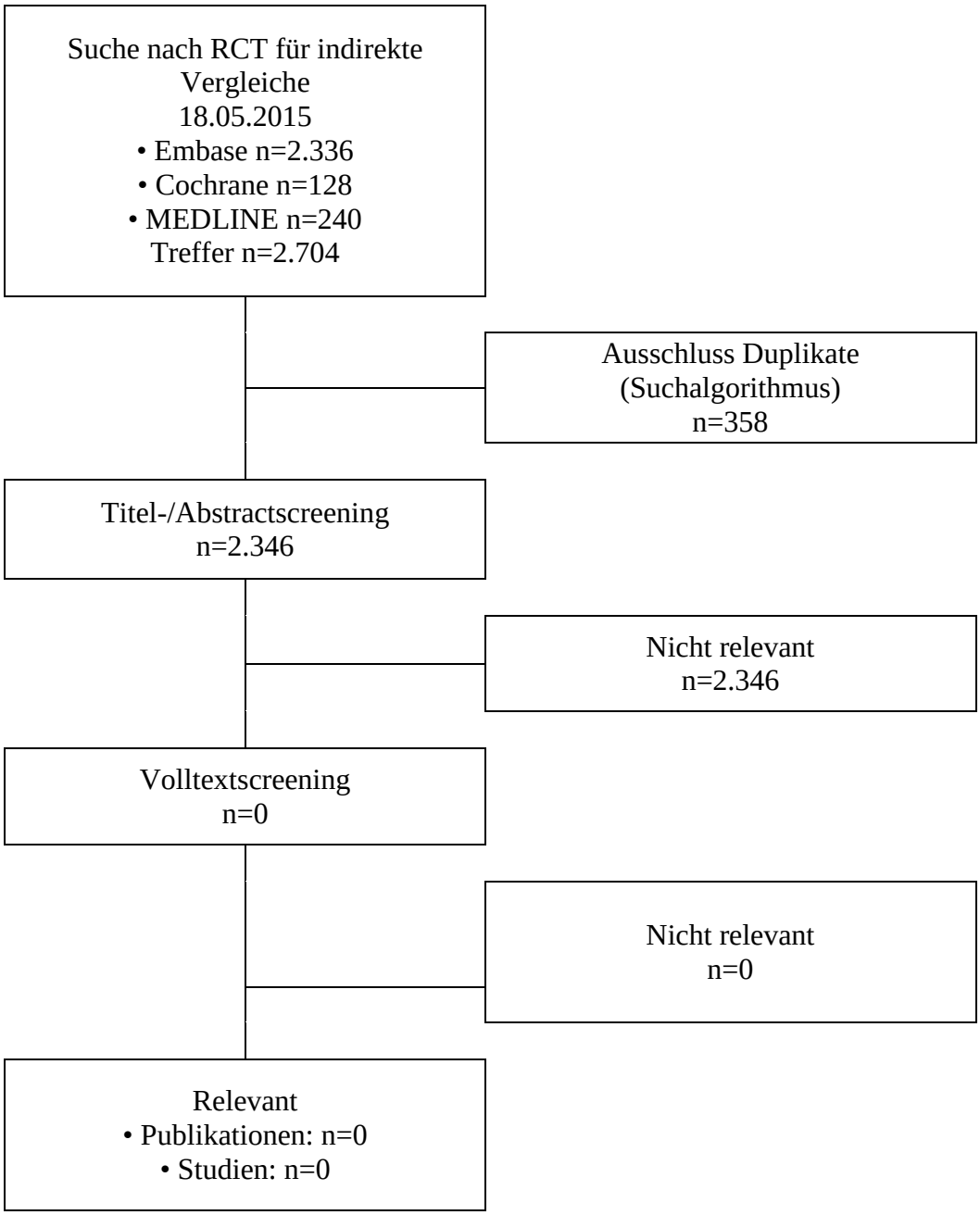

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die den Anforderungen für einen indirekten Vergleich entsprechen.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Keine relevante Studie identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Information in Tabelle 4-15 hat den Stand 16.07.2015 (Zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B2).

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine relevante Studie identifiziert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine relevante Studie identifiziert						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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, da keine geeignete Studie gefunden wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Keine relevante Studie identifiziert					

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 4-18: 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 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

Tabelle 4-19: 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.

Tabelle 4-20: 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 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 4-21: 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 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *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 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-25: 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

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Eine Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid ist für Patienten nach Versagen einer Therapie mit OAD sowie nach Versagen einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten oder mit Basalinsulin, jeweils in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, geeignet. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, 1-mal täglichen Verabreichung können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive abgebaut werden.

In klinischen Studien [6, 7] **wurde gezeigt, dass Insulin degludec/Liraglutid**

- **den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml, Insulin degludec, Liraglutid und Exenatid[14] senkt,**
- **gleichzeitig ein verringertes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml und Insulin degludec aufweist,**
- **sowie zu einer signifikanten Gewichtsreduktion bzw. zu einer Gewichtsneutralität im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml und Insulin degludec führt**
- **und darüber hinaus signifikant die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml, Liraglutid und Exenatid[14] verbessert.**

Der medizinische Nutzen von Insulin degludec/Liraglutid nach Versagen einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln wurde in der Zulassungsstudie NN9068-3851 (DUAL III) nachgewiesen. Allerdings wurden die Patienten im Vergleichsarm dieser Studie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten und nicht mit Insulin behandelt. Daher kann anhand der vorliegenden zulassungsrelevanten Studie NN9068-3851 (DUAL III) kein direkter Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ durchgeführt werden.

[14] Insulin degludec/Liraglutid wurde mit einer GLP-1 Rezeptor-Agonisten-Therapie (DUAL III) verglichen: 79,5 % der Patienten erhielten Liraglutid und 20,5 % Exenatid.

Ein indirekter Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens konnte mangels dafür geeigneter Studien ebenso nicht durchgeführt werden.

Ein Nachweis eines Zusatznutzens für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT ist daher aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich und wird von Novo Nordisk entsprechend nicht beansprucht.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
gesamte Zielpopulation von Anwendungsgebiet B	Nachweis eines Zusatznutzens aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich

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 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[15], Molenberghs 2010[16]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[17]) 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.

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*
[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[18]) 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

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.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Nicht zutreffend.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[18] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. Aufgerufen am: 05.06.2015.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf. Aufgerufen am: 05.06.2015.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 05.06.2015.

4. 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 – Insulin degludec. Vom 16. Oktober 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf. Aufgerufen am: 03.07.2015.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/. Aufgerufen am: 01.06.2015.

7. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: Juni 2015). 2015.

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[19]] – 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

[19] 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	MEDLINE
Suchoberfläche	Pubmed
Datum der Suche	02.06.2015
Zeitsegment	Es wurden keine Zeitsegmente gewählt bzw. keine Einschränkung bezüglich Zeit vorgenommen.
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	xultophy [ALL]	0
2	ideglira [ALL]	8
3	insulin degludec/liraglutide [ALL]	4
4	"NN9068" [ALL] OR "NN 9068" [ALL] OR "NN-9068" [ALL]	2
5	**#1 OR #2 OR #3 OR #4**	**9**
6	victoza [ALL]	1026
7	lira* [ALL]	2882
8	"liraglutide" [Supplementary Concept]	**566**
9	"NN 2211" [ALL] OR "NN2211" [ALL] OR "NN-2211" [ALL] OR "NNC 90-1170" [ALL] OR "NNC 90 1170" [ALL] OR "NNC90 1170" [ALL]	31
10	**#6 OR #7 OR #8 OR #9**	**2891**
11	tresiba [ALL]	6
12	ideg [ALL]	75
13	siba* [ALL]	2698
14	insulin 454 [ALL]	0
15	degludec* [ALL]	168
16	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	88
17	"NN1250" [ALL] OR "NN 1250" [ALL] OR "NN-1250" [ALL] OR "NNC 0100-0454" [ALL] OR "NNC 0100 0454" [ALL] OR "NNC0100 0454" [ALL]	9
18	**#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17**	**2895**
19	**#10 AND #18**	**13**
20	**#5 OR #19**	**13**
21	randomized controlled trial [pt]	388251
22	controlled clinical trial [pt]	88889
23	randomized [tiab]	345872
24	placebo [tiab]	166618
25	clinical trials as topic [mesh: noexp]	171422
26	randomly [tiab]	233625

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	02.06.2015	
Zeitsegment	Es wurden keine Zeitsegmente gewählt bzw. keine Einschränkung bezüglich Zeit vorgenommen.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
27	trial [ti]	138607
28	**#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27**	**967744**
29	animals [mh] NOT humans [mh]	4006728
30	**#28 NOT #29**	**893381**
31	**#30 AND #20**	**5**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	02.06.2015
Zeitsegment	1974 to 2015 June 01[20]
Suchfilter	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.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	xultophy.af.	4
2	ideglira.af.	35
3	("insulin degludec/liraglutide").af.	9
4	exp insulin degludec plus liraglutide/	24
5	(NN9068 or NN 9068 or NN-9068).af.	2
6	**or/1-5**	**45**
7	victoza.af.	381
8	lira$.af.	6918
9	exp liraglutide/	3585
10	(NN 2211 or NN2211 or NN-2211 or NNC 90-1170 or NNC 90 1170 or NNC90 1170).af.	163
11	**or/7-10**	**6932**
12	tresiba.af.	41
13	ideg.af.	413
14	siba$.af.	3270
15	insulin 454.af.	1
16	degludec$.af.	540
17	exp insulin degludec/	492
18	(NN1250 OR NN 1250 OR NN-1250 OR NNC 0100-0454 OR NNC 0100 0454 OR NNC0100 0454).af.	3
19	**or/12-18**	**3992**
20	**11 AND 19**	**97**
21	**6 OR 20**	**98**
22	**random:.tw. OR placebo:.mp.OR double-blind:.tw.**	**1208234**
23	**21 AND 22**	**41**

[20] Datenbankbedingte Einschränkung

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	02.06.2015
Zeitsegment	Es wurden keine Zeitsegmente gewählt bzw. keine Einschränkung bezüglich Zeit vorgenommen.
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	xultophy	0
2	ideglira	7
3	"insulin degludec/liraglutide"	8
4	"NN9068" OR "NN 9068" OR "NN-9068"	1
5	**#1 OR #2 OR #3 OR #4**	**9**
6	victoza	**10**
7	lira*	**510**
8	"NN 2211" OR "NN2211" OR "NN-2211" OR "NNC 90-1170" OR "NNC 90 1170" OR "NNC90 1170"	12
9	**#6 OR #7 OR #8**	**515**
10	tresiba	**0**
11	ideg	**69**
12	siba*	**296**
13	insulin 454	65
14	degludec*	107
15	"NN1250" OR "NN 1250" OR "NN-1250" OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454"	4
16	**#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15**	**465**
17	**#9 AND #16**	**15**
18	**#5 OR #17**	**15**
19	**Kategorie „trials“**	**13**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	GLIA Cross® Database
Datum der Suche	18.05.2015
Zeitsegment	1969 bis Datum der Suche
Suchfilter	Keinen Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes-mellitus [EMTREE]	388462
2	Diabetes-mellitus;non-insulin-dependent [EMTREE]	147304
3	diabet$ AND (type?2 or type2 or non$insulin$dependent) [TI,OTI,AB,TN,KW][adjacency level 5]	13024
4	T2D$ or NIDDM [TI,OTI,AB,TN,KW]	32084
5	**or/1-4**	**499637**
6	liraglutid$ or exenatid$ [TI,OTI,AB,TN,KW]	5675
7	victoza or byetta [TI,OTI,AB,TN,KW]	930
8	(NN?2211 or NNC?90?1170 or AC?2993) [TI,OTI,AB,TN,KW]	172
9	**or/6-9**	**5960**
10	insulin [EMTREE]	510145
11	insulin;human [EMTREE]	4391
12	insulin;long-acting [EMTREE]	1042
13	insulin;isophane [EMTREE]	6315
14	insulin [TI,OTI,AB,TN,KW]	510061
15	**or/10-14**	**510168**
16	metformin [EMTREE]	39489
17	metformin [TI,OTI,AB,TN,KW]	39489
18	**or/16-17**	**39489**
19	**18 and 15**	**28287**
20	**5 and 9 and 19**	**2336**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	18.05.2015
Zeitsegment	1950 - Datum der Suche
Suchfilter	Keinen Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	16930
2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	9175
3	diabet* [Search all text]	41353
4	T2D* or NIDDM [Search all text]	2683
5	**or/ 1-4**	**41459**
6	liraglutid* or exenatid* [Search all text]	510
7	victoza or byetta [Search all text]	17
8	NN*2211 or NNC*90*1170 AC*2993 [Search all text]	11
9	**or/ 6-8**	**516**
10	MeSH descriptor: [insulins] explode all trees	9090
11	MeSH descriptor: [insulin] explode all trees	8715
12	insulin [Search all text]	25730
13	**or/ 10-12**	**25785**
14	MeSH descriptor: [metformin] explode all trees	1634
15	metformin [Search all text]	3472
16	**or/ 14-15**	**3472**
17	13 and 16	2347
18	5 and 9 and 17	157
19	**limit 18 to trials**	**128**

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	18.05.2015
Zeitsegment	1946 - Datum der Suche
Suchfilter	Keinen Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes mellitus [MESH Terms]	323739
2	Diabetes mellitus, non insulin dependent [MESH Terms]	89443
3	diabet* [all fields]	537853
4	T2D or NIDDM [all fields]	100192
5	**or/1-4**	**539274**
6	liraglutid* or exenatid* [all fields]	2553
7	victoza or byetta [all fields]	2559
8	(NN*2211 or NNC*90*1170 or AC*2993) [all fields]	2553
9	**or/6-8**	**2565**
10	Insulin[Mesh]	159273
11	insulin [all fields]	333364
12	**or/10-11**	**333364**
13	metformin [MESH Terms]	7717
14	metformin [all fields]	12231
15	**or/13-14**	**12231**
16	**12 and 15**	**5835**
17	**5 and 9 and 16**	**240**

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.06.2015
Suchstrategie (1)	xultophy OR ideglira OR insulin degludec/liraglutide OR NN9068 OR "NN 9068" OR NN-9068
Treffer (1)	13
Suchstrategie (2)[a]	(victoza OR liraglutide OR "NN 2211" OR NN2211 OR NN-2211 OR "NNC 90-1170" OR "NNC 90 1170" OR "NNC90 1170") AND (tresiba OR ideg OR siba OR "insulin 454" OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454")
Treffer (2)	13
Treffer gesamt	13 (die Treffer der Suche (2) stimmen mit den Treffern der Suche (1) überein)
[a]: Aufgrund der Vielzahl der Begriffe wurde die Suche über die „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse[a]	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2015
Suchstrategie (1)	xultophy OR ideglira OR insulin degludec/liraglutide OR NN9068 OR NN 9068 OR NN-9068
Treffer (1)	42 Einträge zu 12 Studien
Suchstrategie (2)	victoza OR liraglutide OR NN 2211 OR NN2211 OR NN-2211 OR NNC 90-1170 OR NNC 90 1170 OR NNC90 1170
Treffer (2)	585 Einträge zu 317 Studien
Suchstrategie (3)	tresiba OR ideg OR siba OR insulin 454 OR degludec OR NN1250 OR NN 1250 OR NN-1250 OR NNC 0100-0454 OR NNC 0100 0454 OR NNC0100 0454
Treffer (3)	434 Einträge zu 241 Studien
Schnittmenge der Suchen (2) und (3)[b]	15 (11 Treffer sind bereits in der Suche (1) enthalten und werden als Dubletten ausgeschlossen; **4 Treffer werden in die Vereinigungsmenge der Gesamttreffer aufgenommen**)
Treffer gesamt	16 (Vereinigungsmenge aller Suchen)

[a]: Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ergaben sich bei Verwendung der „Advanced Search“ Diskrepanzen bezüglich angezeigtem Suchergebnis, angezeigter Treffer und zugehörigem XML-Download. Aufgrund dieser Unsicherheit wurde die „Basic search“ verwendet.

[b]: Da im Register ICTRP WHO verschachtelte Suchstrategien nicht möglich sind, wurde ein Abgleich der beiden Suchen (2) und (3) durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die gleichzeitig in den Treffern der Suchen (2) und (3) vorkommen. Hierdurch erhält man Ergebnisse im Sinne einer Suche „(2) AND (3)“

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.06.2015
Suchstrategie (1)	xultophy OR ideglira OR "insulin degludec/liraglutide" OR NN9068 OR "NN 9068" OR NN-9068
Treffer (1)	9
Suchstrategie (2)	victoza OR liraglutide OR "NN 2211" OR NN2211 OR NN-2211 OR "NNC 90-1170" OR "NNC 90 1170" OR "NNC90 1170"
Treffer (2)	102
Suchstrategie (3)	tresiba OR ideg OR siba OR "insulin 454" OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454"
Treffer (3)	53
Schnittmenge der Suchen (2) und (3)[a]	9 (diese 9 Treffer stimmen mit den 9 Treffern der Suche (1) überein)
Treffer gesamt	9
[a]: Analoges Vorgehen wie beim Register ICTRP WHO.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.06.2015
Suchstrategie (1)	xultophy [Active Substance] oder ideglira [Active Substance] oder insulin degludec/liraglutide [Active Substance] oder NN?9068 [Active Substance]
Treffer (1)	0
Suchstrategie (2)	xultophy [Product Name/Code] oder ideglira [Product Name/Code] oder insulin degludec/liraglutide [Product Name/Code] oder NN?9068 [Product Name/Code]
Treffer (2)	1
Suchstrategie (3)	xultophy [Title] oder ideglira [Title] oder insulin degludec/liraglutide [Title] oder NN?9068 [Title]
Treffer (3)	1
Treffer gesamt	2 (Vereinigungsmenge der Suchen (1), (2) und (3))
Suchstrategie (4)	victoza [Active Substance] oder liraglutide [Active Substance] oder NN?2211 [Active Substance] oder NNC?90?1170 [Active Substance]
Treffer (4)	28
Suchstrategie (5)	tresiba [Active Substance] oder ideg [Active Substance] oder siba [Active Substance] oder insulin 454 [Active Substance] oder degludec [Active Substance] oder NN?1250 [Active Substance] oder NNC?0100?0454 [Active Substance]
Treffer (5)	2
Suchstrategie (6)	victoza [Product Name/Code] oder liraglutide [Product Name/Code] oder NN?2211 [Product Name/Code] oder NNC?90?1170 [Product Name/Code]

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.06.2015
Treffer (6)	26
Suchstrategie (7)	tresiba [Product Name/Code] oder ideg [Product Name/Code] oder siba [Product Name/Code] oder insulin 454 [Product Name/Code] oder degludec [Product Name/Code] oder NN?1250 [Product Name/Code] oder NNC?0100?0454 [Product Name/Code]
Treffer (7)	16
Suchstrategie (8)	victoza [Title] oder liraglutide [Title] oder NN?2211 [Title] oder NNC?90?1170 [Title]
Treffer (8)	26
Suchstrategie (9)	tresiba [Title] oder ideg [Title] oder siba [Title] oder insulin 454 [Title] oder degludec [Title] oder NN?1250 [Title] oder NNC?0100?0454 [Title]
Treffer (9)	17
Schnittmenge der Suchen (4) und (5)[a]	1 (der Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Suchen (1), (2) und (3) vorhanden und wird als Dublette ausgeschlossen)
Schnittmenge der Suchen (4) und (7)[a]	3 (1 Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Suchen (1), (2) und (3) vorhanden und wird als Dublette ausgeschlossen; **2 Treffer werden in die Vereinigungsmenge der Gesamttreffer aufgenommen**)
Schnittmenge der Suchen (4) und (9)[a]	4 (alle Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und werden als Dubletten ausgeschlossen)
Schnittmenge der Suchen (6) und (5)[a]	1 (der Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und wird als Dublette ausgeschlossen)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.06.2015
Schnittmenge der Suchen (6) und (7)[a]	3 (alle Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und werden als Dubletten ausgeschlossen)
Schnittmenge der Suchen (6) und (9)[a]	3 (alle Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und werden als Dubletten ausgeschlossen)
Schnittmenge der Suchen (8) und (5)[a]	1 (der Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und wird als Dublette ausgeschlossen)
Schnittmenge der Suchen (8) und (7)[a]	3 (alle Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und werden als Dubletten ausgeschlossen)
Schnittmenge der Suchen (8) und (9)[a]	4 (alle Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und werden als Dubletten ausgeschlossen)
Treffer gesamt	4 (Vereinigungsmenge aller Suchen)
[a]: Analoges Vorgehen wie beim Register ICTRP WHO.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.07.2015
Suchstrategie	diabetes [Conditions] AND insulin AND (liraglutide OR exenatide OR victoza OR byetta OR NN*2211 OR AC*2993) [Interventions]
Filter	Phase: II-IV
Treffer	86

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.07.2015
Filter	Phase II, III und IV
Suchstrategie (1)	?liraglutide? OR ?exenatide? OR ?victoza? OR ?byetta? OR ?NN2211? OR ?AC2993? [active substance] AND ?insulin? [active substance]
Treffer (1)	10
Suchstrategie (2)	?liraglutide? OR ?exenatide? OR ?victoza? OR ?byetta? OR ?NN2211? OR ?AC2993? [Textfelder] AND ?insulin? [Textfelder]
Treffer (2)	20
Suchstrategie (3)	?liraglutide? OR ?exenatide? OR ?victoza? OR ?byetta? OR ?NN2211? OR ?AC2993? [product name/code] AND ?insulin? [product name/code]
Treffer (3)	7
Treffer gesamt	37

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.07.2015
Suchstrategie (1)	diabetes AND insulin AND (liraglutide OR exenatide OR victoza OR byetta OR NN*2211 OR AC*2993)
Filter	Phase II-IV
Treffer (1)	109

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse[a]	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	16.07.2015
Suchstrategie (1)	insulin AND (liraglutide OR exenatide OR victoza OR byetta OR NN*2211 OR AC*2993)
Treffer (1)	780 Einträge zu 456 Studien

Insgesamt ergaben sich aus der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche in Studienregistern 688 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate blieben 453 Treffer übrig. Diese sind in Anhang 4-D2 mitsamt Ausschlussgrund aufgelistet.

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

Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen (siehe Abbildung 4). Alle Treffer wurden anhand Titel und Abstract als nicht relevant ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen (siehe Abbildung 6). Alle Treffer wurden anhand Titel und Abstract als nicht relevant ausgeschlossen.

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	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. NCT00983021 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983021. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Intensification. NCT02100475 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02420262 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420262. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. NCT01916174 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916174. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Using Two Different Titration Algorithms. NCT02298192 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298192. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01952145 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01392573 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01336023 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336023. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and OAD Therapy. NCT01676116 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
10	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy. NCT01618162 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. NCT01319240 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319240. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. NCT01664247 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. NCT01388361 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
14	ICTRP WHO. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I. EUCTR2010-021560-15-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
15	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. EUCTR2012-000209-63-SK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000209-63-SK. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
16	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. EUCTR2012-000140-97-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000140-97-DE. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
17	ICTRP WHO. A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms. EUCTR2012-004625-25-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004625-25-HU. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
18	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.. EUCTR2012-004413-14-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	004413-14-HU. Aufgerufen am: 03.06.2015.	
19	ICTRP WHO. A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin degludec/liraglutide and metformin and in need of further intensification. EUCTR2013-002878-47-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002878-47-ES. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
20	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. NCT00983021 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00983021. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
21	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. NCT01319240 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319240. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
22	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01392573 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392573. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
23	ICTRP WHO. Study of Bimonthly VEGF Trap-Eye Compared to As-needed Administration or Other Therapy for Exudative Age-Related Macular Degeneration. NCT01526070 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526070. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
24	ICTRP WHO. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. NCT01916174 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916174. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
25	ICTRP WHO. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02420262 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420262. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
26	ICTRP WHO. A trial, in which subjects with type 2 diabetes, who qualify for treatment intensification, are given insulin degludec and, additionally, either liraglutide or insulin aspart, both in combination with metformin, with the largest meal. The purpose is to compare efficacy and safety of these two treatments.. EUCTR2011-001493-25-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001493-25-CZ. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
27	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of GLP-1 first therapy compared with Insulin GLP-1 relay therapy in type 2 diabetes with inadequate glucose control: a randomized, open-label, multicenter parallel-group study. JPRN-UMIN000014140 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014140. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
28	ICTRP WHO. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. EUCTR2011-004665-32-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004665-32-DE. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
29	ICTRP WHO. Study of the clinical utility and safety in combination use of the GLI-1 analogue and Insulin degludec in type 2 diabetic patients.. JPRN-UMIN000016966 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016966. Aufgerufen am: 03.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
30	EU Clinical Trials Register. A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms. 2012-004625-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004625-25. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
31	EU Clinical Trials Register. A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin deg.... 2013-002878-47 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
32	EU Clinical Trials Register. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec.... 2010-021560-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
33	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.. 2012-004413-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
34	EU Clinical Trials Register. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. 2012-000140-97 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
35	EU Clinical Trials Register. A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec.... 2011-002336-72 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
36	EU Clinical Trials Register. The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. 2012-000209-63 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
37	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with typ.... 2011-001493-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
38	EU Clinical Trials Register. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-004665-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32. Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
39	PharmNet.Bund. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2010-021560-15 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
40	PharmNet.Bund. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. 2012-000140-97 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
41	PharmNet.Bund. A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-001493-25 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt
42	PharmNet.Bund. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-004665-32 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.06.2015.	Einschlussgrund E1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA1c - The SIMPLE Study - NCT01966978; ; STU072013-030. University of Texas Southwestern Medical Center. Stand: 26.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966978. Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
02	clinicaltrials.gov. Effect of GLP-1 on Insulin-dose, Risk of Hypoglycemia and Gastric Emptying Rate in Patients With Type 1 Diabetes - NCT00993720; 2009-001930-80; . Hvidovre University Hospital. Stand: 20.1.2011. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993720.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
03	clinicaltrials.gov. Preserving Beta-cell Function in Type 2 Diabetes With Exenatide and Insulin (PREVAIL) - NCT02194595; ; 14-0128-A. Mount Sinai Hospital, Canada; Canadian Institutes of Health Research (CIHR); University of Toronto. Stand: 10.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194595.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
04	clinicaltrials.gov. Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy - NCT00099619; 2004-000349-40; H8O-MC-GWAO. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 20.2.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
05	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00960661; 2009-009500-39; H8O-EW-GWDM. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
06	clinicaltrials.gov. Exenatide Compared With Insulin Glargine to Change Liver Fat Content in Type 2 Diabetes - NCT02303730; ; ESR-14-10096. Fudan University; Shanghai Minhang Central Hospital; Shanghai 6th People's Hospital; Shanghai Changzheng Hospital. Stand: 28.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303730.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
07	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Intensification - NCT02100475; 2013-002878-47; NN9068-4119. Novo Nordisk A/S. Stand: 29.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
08	clinicaltrials.gov. The Effect of Exenatide Compared to Lantus Insulin on Vascular Function in Type 2 Diabetes - NCT00353834; ; CHS#05-45. Joslin Diabetes Center; Amylin Pharmaceuticals, LLC.; Eli Lilly	E4 nicht erfüllt: Kein patientenrelevanter Endpunkt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	and Company. Stand: 28.3.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353834.Aufgerufen am: 15.07.2015.	berichtet
09	clinicaltrials.gov. Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes - NCT01399645; ; CE09.159. Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM); Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al; Diabete Quebec; Radiological Society of North America; Canadian Heads of Academic Radiology-GE Healthcare Development Award. Stand: 25.8.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399645.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
10	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01952145; 2012-004413-14; NN9068-3952. Novo Nordisk A/S. Stand: 10.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
11	clinicaltrials.gov. Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin - NCT00082381; ; H8O-MC-GWAA. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
12	clinicaltrials.gov. Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin - NCT00082407; ; H8O-MC-GWAD. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
13	clinicaltrials.gov. Effects of Exenatide and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00097500; 2004-000577-65; 2993-114. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097500.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
14	clinicaltrials.gov. The Effect of Insulin Detemir in Combination With Liraglutide and Metformin Compared to Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00856986; 2007-005317-19; NN2211-1842. Novo Nordisk A/S. Stand: 17.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856986.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
15	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Exenatide Once-Weekly Injection Compared to Once-Daily Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00935532; ; H8O-JE-GWBX. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 21.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935532.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
16	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Liraglutide in Combination With Insulin Therapy Compared to Insulin Alone in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01572740; ; NN2211-3925. Novo Nordisk A/S. Stand: 11.6.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572740.Aufgerufen am:	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	15.07.2015.	
17	clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01336023; 2010-021560-15; NN9068-3697. Novo Nordisk A/S. Stand: 6.1.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336023.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
18	clinicaltrials.gov. Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus - NCT01235819; ; DM/CHCC/03/2010. Command Hospital, India. Stand: 19.9.2011. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
19	clinicaltrials.gov. A Comparison of Exenatide and Insulin Glargine on Glycemic Variability in Type 2 Diabetes Patients Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy - NCT02325960; ; ISSEXEN0034. The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. Stand: 24.12.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325960.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
20	clinicaltrials.gov. Comparison of Exenatide vs. Biphasic Insulin Aspart 30 on Glucose Variability in Type 2 Diabetes - NCT02449603; ; ESR-14-10319. Xijing Hospital; Xijing Hospital, Fourth Military Medical University; First Affiliated Hospital of Xiâ€™an Jiaotong University; Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University; Shaanxi Provincial People's Hospital; Chang An Hospital; Xiâ€™an Gaoxin Hospital; Xiâ€™an Central Hospital; Shaanxi Aerospace Hospital. Stand: 17.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449603.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
21	clinicaltrials.gov. Effect of Exenatide Plus Metformin vs. Insulin Aspart Plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes - NCT00434954; 2006-001938-41; H8O-SB-GWBN. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434954.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
22	clinicaltrials.gov. Study of the Safety of Substituting Exenatide for Insulin in Patients Using Insulin and Oral Antidiabetic Agents - NCT00099333; ; H8O-MC-GWAK. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 20.2.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099333.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
23	clinicaltrials.gov. Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes - NCT01003184; 2009-010830-23; H8O-EW-GWDL. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
24	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and OAD Therapy -	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01676116; 2012-000209-63; NN9068-3851. Novo Nordisk A/S. Stand: 20.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
25	clinicaltrials.gov. Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3) - NCT00641056; ; H8O-MC-GWBR(DURATION-3). AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 21.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
26	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Exenatide With Basal Insulin in Achieving a Target HbA1c With Minimum Weight Gain in Type 2 Diabetes Patients - NCT00360334; ; H8O-BP-GWBG. AstraZeneca; Eli Lilly and Company. Stand: 19.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360334.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
27	clinicaltrials.gov. Study of Effectiveness of Liraglutide Added to High Dose Insulin in Type II Diabetics - NCT01654120; ; . Mountain Diabetes and Endocrine Center. Stand: 16.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654120.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
28	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT02420262; 2014-003621-18; NN9068-4185. Novo Nordisk A/S. Stand: 25.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420262.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
29	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy - NCT01618162; 2012-000140-97; NN9068-3951. Novo Nordisk A/S. Stand: 3.12.2013. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
30	clinicaltrials.gov. Exenatide Inpatient Trial: A Randomized Controlled Pilot Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide (ByettaÂ®) Therapy for the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes - NCT02455076; ; IRB00080596. Emory University. Stand: 26.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455076.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
31	clinicaltrials.gov. The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes - NCT01836523; 2012-003580-21; NN9211-3919. Novo Nordisk A/S. Stand: 9.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836523.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
32	clinicaltrials.gov. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin - NCT01388361; 2011-001493-25; NN1250-3948. Novo Nordisk A/S.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand: 28.11.2013. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
33	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01392573; 2011-002336-72; NN9068-3912. Novo Nordisk A/S. Stand: 14.8.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
34	clinicaltrials.gov. Liraglutide as add-on to Insulin in Type 1 Diabetes - NCT02092896; 2012-002526-67; 2012-482. Hvidovre University Hospital; NNF Center for Basal Metabolic Research, Denmark; Hillerod Hospital, Denmark; Danish PhD School of Molecular Metabolism (Danish Diabetes Academy); Novo Nordisk A/S. Stand: 31.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092896.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
35	clinicaltrials.gov. New Onset Type 1 Diabetes: Role of Exenatide - NCT01269034; ; 2010-435. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Stand: 22.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269034.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
36	clinicaltrials.gov. Efficacy Assessment of Insulin Glargine Versus LiraglutidE After Oral Agents Failure - NCT01117350; 2010-018437-21; LANTU_C_03680. Sanofi. Stand: 5.3.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117350.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
37	clinicaltrials.gov. Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea. - NCT00313001; ; BIASP-1714. Novo Nordisk A/S. Stand: 24.10.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
38	clinicaltrials.gov. The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification - NCT01664247; 2011-004665-32; NN1250-3944. Novo Nordisk A/S. Stand: 23.10.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
39	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Using Two Different Titration Algorithms - NCT02298192; 2012-004625-25; NN9068-4056. Novo Nordisk A/S. Stand: 16.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298192.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
40	clinicaltrials.gov. The Efficacy and Safety of Liraglutide Adjunct to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes - NCT02098395; 2012-005778-74; NN9211-4083. Novo Nordisk A/S. Stand: 27.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098395.Aufgerufen am:	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	15.07.2015.	
41	clinicaltrials.gov. Efficacy Evaluation of Different Medication Combination in Type 2 Diabetes Treatment - NCT01076842; ; 08-13028. Novo Nordisk A/S; BodyMedia; Walter Reed Army Medical Center. Stand: 24.6.2011. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076842.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
42	clinicaltrials.gov. Effects of Exenatide in Type 2 Diabetic Patients With Congestive Heart Failure - NCT00766857; 2008-005325-10; DC2008exe001. VU University Medical Center. Stand: 13.12.2012. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766857.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
43	clinicaltrials.gov. Phase III Study to Evaluate Safety and Efficacy of Added Exenatide Versus Placebo to Titrated Basal Insulin Glargine in Inadequately Controlled Patients With Type II Diabetes Mellitus - NCT02229383; 2014-003502-33; D5553C00002. AstraZeneca. Stand: 15.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229383.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
44	clinicaltrials.gov. Effect of Short-Term Intensive Insulin Sequential Exenatide Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients - NCT01776788; ; bmd-201207-xm. The First Affiliated Hospital of Xiamen University. Stand: 8.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776788.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
45	clinicaltrials.gov. Effect on Beta Cell Function and Glycaemic Control After Insulin and Exenatide Sequential Therapy - NCT02129985; ; HS2014-005. xiaolong zhao; Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University; The third people's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University; Second Affiliated Hospital of Soochow University; The First Hospital of Guiyang Medical college; Qingpu branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University; Chongqing Fuling Central Hospital; Taizhou Hospital; Pudong Gongli hospital of Shanghai; Huashan Hospital. Stand: 30.4.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129985.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
46	clinicaltrials.gov. Use of Exenatide and Pramlintide to Decrease Post-prandial Hyperglycemia - NCT01269047; ; 2010-436. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Stand: 22.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269047.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
47	clinicaltrials.gov. A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes - NCT01794143; ; . GRADE Study Group; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Becton, Dickinson and Company; Bristol-Myers Squibb; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk A/S; Hoffmann-La Roche; Sanofi. Stand: 11.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
48	clinicaltrials.gov. Addition of Liraglutide to Patients With Type 2 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections - NCT02113332; 2012-001941-42; MDILiraglutide. Vastra Gotaland Region; Novo Nordisk A/S. Stand: 1.2.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113332.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
49	clinicaltrials.gov. Exenatide (Byetta) Versus Pramlintide (Symlin): Role in Post-Prandial Hyperglycemia - NCT00923715; ; H-24391. Baylor College of Medicine; Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University. Stand: 7.12.2010. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923715.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
50	clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin - NCT01596504; 2012-000027-40; PDY12625. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. Stand: 21.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596504.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
51	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Basal Insulins for Patients With Type 2 Diabetes Taking Oral Diabetes Medicines and Exenatide - NCT00560417; ; . Eli Lilly and Company. Stand: 12.1.2011. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560417.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
52	clinicaltrials.gov. Study of Liraglutide in Individuals With Type 2 Diabetes Using Insulin - NCT01628445; ; . University of Manitoba; Novo Nordisk A/S. Stand: 26.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628445.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
53	clinicaltrials.gov. How Glargine Insulin, Oral Diabetes Medications and Exenatide May Improve Blood Sugar Control and Weight Gain in Type 2 Diabetics - NCT00667732; ; IND75,235. Oregon Health and Science University; Amylin Pharmaceuticals, LLC.; Eli Lilly and Company. Stand: 4.2.2013. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667732.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
54	clinicaltrials.gov. Adding Exenatide to Insulin Therapy for Patients With Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NCT01006889; ; HSC20060167-2. The University of Texas Health Science Center at San Antonio; Amylin Pharmaceuticals, LLC.. Stand: 26.4.2012. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006889.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
55	clinicaltrials.gov. Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00331851; 2005-003415-71; NN2211-1697. Novo Nordisk A/S. Stand: 17.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
56	clinicaltrials.gov. The Effect of Liraglutide Versus Placebo When Added to Basal Insulin Analogues With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01617434; 2011-002696-41;	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NN2211-3917. Novo Nordisk A/S. Stand: 31.10.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617434.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
57	clinicaltrials.gov. Effects of Exenatide on Glycemic Control and Weight in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Type 2 Treated Patients With Type 2 Diabetes - NCT01140893; 2009-016384-11; 09-112. University Hospital, Caen; Eli Lilly and Company. Stand: 28.1.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140893.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
58	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Basal Insulin Glargine Combination With Exenatide Bid vs Aspart30 in T2DM - NCT02467920; ; ESR-14-10352. Huazhong University of Science and Technology. Stand: 5.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467920.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
59	clinicaltrials.gov. A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) - NCT02072096; 2013-001473-24; F3Z-MC-IOQL. Eli Lilly and Company. Stand: 24.4.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
60	clinicaltrials.gov. FLuctuATion Reduction With inSULin and Glp-1 Added togetheR (FLAT-SUGAR) - NCT01524705; ; 42178-E/G. University of Washington; Eli Lilly and Company; Sanofi; Bristol-Myers-Squibb/Astra-Zeneca; DexCom, Inc.; Bayer; Becton, Dickinson and Company; Medicomp; University of Texas; Department of Veterans Affairs; Biomedical Research Institute of New Mexico. Stand: 16.9.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524705.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
61	clinicaltrials.gov. Adding Liraglutide to High Dose Insulin: Breaking the Cycle - NCT01505673; ; IIS-000235. Ildiko Lingvay; Novo Nordisk A/S; University of Texas Southwestern Medical Center. Stand: 26.5.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505673.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
62	clinicaltrials.gov. Exeantide in Type 2 Diabetes on Insulin - NCT01154933; ; . Kaleida Health; Amylin Pharmaceuticals, LLC.. Stand: 14.12.2012. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154933.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
63	clinicaltrials.gov. The Effects of Short-Term Exenatide Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients - NCT01270191; ; . Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. Stand: 26.6.2013. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270191.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
64	clinicaltrials.gov. Liraglutide Hospital Discharge Trial - NCT01919489; ; IRB00068128. Emory University; Novo Nordisk A/S. Stand: 6.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919489.Aufgerufen am:	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	15.07.2015.	
65	clinicaltrials.gov. Exenatide and Weight Loss for Diabetes Prevention - NCT02084654; ; . Stanford University. Stand: 9.3.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084654.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
66	clinicaltrials.gov. Liraglutide in Newly Onset Type 1 Diabetes. - NCT01879917; 2012-005317-39; . Hvidovre University Hospital; Steno Diabetes Center; Hillerod Hospital, Denmark; Bispebjerg Hospital; Odense University Hospital; Aarhus University Hospital; Aalborg Universitetshospital ; Hospital of South West Denmark. Stand: 28.11.2013. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879917.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
67	clinicaltrials.gov. RISE Adult Medication Study - NCT01779362; ; RISEAdult. RISE Study Group; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Stand: 5.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779362.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
68	clinicaltrials.gov. Effect of Liraglutide Combined With Short-term CSII on Long-term Glycemic Remission and Î² Cell Function - NCT01790308; ; . Sun Yat-sen University. Stand: 11.2.2013. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790308.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
69	clinicaltrials.gov. 52 Week Trial of Liraglutide in Type 1 Diabetes - NCT01787916; ; 2013LIDO. Centre Hospitalier Universitaire de QuÃ©bec, CHU de QuÃ©bec; Novo Nordisk A/S. Stand: 17.3.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787916.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
70	clinicaltrials.gov. Effect of AC2993 With or Without Immunosuppression on Beta Cell Function in Patients With Type I Diabetes - NCT00064714; ; 030245(2993T1-101). AstraZeneca; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Stand: 23.2.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064714.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
71	clinicaltrials.gov. The Lira Pump Trial - NCT02351232; 2014-002285-76; LPT2015. Hvidovre University Hospital; Steno Diabetes Center. Stand: 24.2.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351232.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
72	clinicaltrials.gov. Liraglutide in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus - NCT01722266; ; NN1962. Kaleida Health; Novo Nordisk A/S. Stand: 2.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722266.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
73	clinicaltrials.gov. Clinical Proof-of-principle Trial in Adult Subjects With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus Investigating the Effect of NNC0114-0006 and Liraglutide on Preservation of Beta-cell Function - NCT02443155; 2014-001215-39; NN9828-4150. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443155.Aufgerufen am:	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	15.07.2015.	
74	clinicaltrials.gov. Effect Of Exenatide Treatment on Liver Fat Content in Patients With Diabetes - NCT01432405; ; H-21068. Baylor College of Medicine. Stand: 12.9.2011. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432405.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
75	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Liraglutide in Subjects With Type 1 Diabetes Undergoing Islet Cell Transplantation - NCT01206101; 2009-013090-18; NN2211-3619. Novo Nordisk A/S. Stand: 2.6.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206101.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie abgebrochen
76	clinicaltrials.gov. Liraglutide in Type 1 Diabetes - NCT01612468; ; Lira1. Steno Diabetes Center; University Hospital, Gentofte, Copenhagen; University of Copenhagen. Stand: 3.10.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01612468.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
77	clinicaltrials.gov. Investigating the Effect of Liraglutide on the Endogenous Glucose Production During in Tye 1 Diabetes Subjects - NCT02408705; 2014-001381-96; LG_T1_EGP. Medical University of Graz; Novo Nordisk A/S. Stand: 31.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408705.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
78	clinicaltrials.gov. Effect of Exenatide on Glucose Homeostasis Determinants in Type 2 Diabetes - NCT00948168; ; UCL-DIAB-01. Cliniques universitaires Saint-Luc- UniversitÃ© Catholique de Louvain. Stand: 30.7.2009. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948168.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
79	clinicaltrials.gov. Exenatide Pregnancy Registry - Type 2 Diabetes in Pregnancy - NCT00579150; ; D5550C00004. AstraZeneca. Stand: 19.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579150.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
80	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as add-on to Existing Diabetes Medication in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - NCT01620489; 2011-002968-24; NN2211-3916. Novo Nordisk A/S. Stand: 23.10.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620489.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
81	clinicaltrials.gov. Effect of Pioglitazone and Exenatide on Body Weight and Beta Cell Function - NCT00845182; ; HSC2007243H. The University of Texas Health Science Center at San Antonio. Stand: 13.3.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845182.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
82	clinicaltrials.gov. SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies - NCT01744236; 2012-003256-36; DC2012SAFE001. VU University Medical Center; EU FP7: SAFEGUARD consortium. Stand: 2.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236.Aufgerufen am:	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	15.07.2015.	
83	clinicaltrials.gov. Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA) - NCT02043054; 2012-002422-78; . University of Leicester; Novo Nordisk A/S; University Hospitals, Leicester. Stand: 4.6.2015. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
84	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects - NCT02147925; ; . Sun Yat-sen University. Stand: 5.11.2014. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
85	clinicaltrials.gov. The Effects of Exenatide on Post-Meal Sugar Peaks and Vascular Health in Obese/Pre-Diabetic Young Adults - NCT00845559; ; . Yale University; Amylin Pharmaceuticals, LLC.. Stand: 10.12.2012. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845559.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie abgebrochen
86	EU Clinical Trials Register. The effect of treatment interruption on safety and efficacy of exenatide in patients with Type 2 Diabetes. - ; 2006-006149-15; H80-MC-GWBO. Eli Lilly and Company. Stand: 21.6.2007. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006149-15.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
87	EU Clinical Trials Register. A Comparison of Adding Exenatide with Switching to Exenatide in Patients with Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control with Sitagliptin plus Metformin - ; 2008-006317-25; H8O-CR-GWDK. Eli Lilly and Company. Stand: 31.3.2009. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
88	EU Clinical Trials Register. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications - ; 2009-012011-17; H8O-MC-GWDE. Eli Lilly and Company. Stand: 26.1.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
89	EU Clinical Trials Register. Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetes A 26-week randomised, open-label, active compara... - ; 2006-006092-21; NN2211-1797. Novo Nordisk a/s. Stand: 14.5.2007. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
90	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multicenter Study to Evaluate Cardiovascular Outcomes with ITCA 650 in Patients Treated with Standard of Care for Type 2 Diabetes - ; 2012-002219-25; ITCA650-CLP-107. Intarcia Therapeutics, Inc.. Stand: 16.9.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2012-002219-25.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
91	EU Clinical Trials Register. A randomized, placebo, controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with Exenatide Once Weekly in patients with type 2 diabetes mellitus - ; 2010-021069-63; H8O-MC-GWDQ. Amylin Pharmaceuticals, LLC. Stand: 23.6.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021069-63.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
92	EU Clinical Trials Register. The influence of liraglutide on hypoglycaemia counterregulation and pulsatile insulin secretion in type 2 diabetics - ; 2010-023107-10; BO-10-LHI. St. Josef-Hospital, Ruhr University, Bochum . Stand: 14.9.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023107-10.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie abgebrochen
93	EU Clinical Trials Register. Antiproteinuric Effects of Liraglutide Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Albuminuria: A Randomized, Placebo-Controlled Trial - ; 2014-004502-15; . Steno Diabetes Center. Stand: 11.3.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004502-15.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
94	EU Clinical Trials Register. Magnetic Resonance Assessment of Victoza Efficacy in the Regression of Cardiovascular Dysfunction In Type 2 Diabetes Mellitus - ; 2012-001623-12; MagnaVictoria. Leiden University Medical Center. Stand: 19.4.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001623-12.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
95	EU Clinical Trials Register. Does the GLP-1 receptor agonist (Victoza®) improve the metabolic response to physical training in patients with type 2 diabetes? - ; 2011-002739-24; . Dr. med. Tina Vilsbøll. Stand: 30.8.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002739-24.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
96	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - ; 2012-004984-27; NN2211-3867. Novo Nordisk A/S. Stand: 9.9.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004984-27.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
97	EU Clinical Trials Register. Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin - ; 2005-005448-21; H8O-EW-GWBE. Eli Lilly and Company Ltd.. Stand: 30.6.2006. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
98	EU Clinical Trials Register. Effects of GLP1 agonist liraglutide in patients with antipsychotic-drugs-associated diabetes mellitus -	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	U1111-1144-0576; 2013-005395-18; . University Medical Center Utrecht. Stand: 6.2.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005395-18.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
99	EU Clinical Trials Register. A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metform... - ; 2007-005883-28; EFC6019. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. Stand: 19.5.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005883-28.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
100	EU Clinical Trials Register. A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan: Liraglutide versus a Sulphonylurea and/or Pioglitazone - ; 2011-000284-27; UOLDR0001N. University of Leicester. Stand: 16.5.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
101	EU Clinical Trials Register. A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonilurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of ... - ; 2012-000311-87; FFC-0001. Fundación Fernández-Cruz. Stand: 23.4.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie abgebrochen
102	EU Clinical Trials Register. Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea. - ; 2007-002957-22; H80-MC-GWBR. Eli Lilly and Company. Stand: 13.3.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
103	EU Clinical Trials Register. The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control - ; 2011-001538-41; . University of Birmingham. Stand: 29.6.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
104	EU Clinical Trials Register. The effect of Liraglutide on insulin-associated weight gain in patients with type 2 diabetes - NCT01392898; 2011-000411-12; Lir-HJCJ-03. UMC St Radboud. Stand: 7.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000411-12.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
105	EU Clinical Trials Register. A randomized, open-label, cross-over study to evaluate patient preferences for Eucreas® versus Victoza® as add-on to Metformin in Type 2 Diabetes mellitus patients who did not	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	have adequate glycaem... - ; 2011-003818-16; CLMF237ADE03. Novartis Pharma GmbH. Stand: 21.12.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003818-16.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
106	EU Clinical Trials Register. Safety and efficacy of liraglutide as add-on to insulin and metformin therapy in type 2 diabetes patients - ; 2010-019956-32; . Allan Vaag, Steno Diabetes Center. Stand: 9.9.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019956-32.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
107	EU Clinical Trials Register. Safety and effect of liraglutide in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency. - ; 2010-021922-36; 2010-352-UREMINC. Department of Nephrology, Rigshospitalet, University of Copenhagen. Stand: 23.5.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021922-36.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
108	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin - ; 2012-004931-22; NN2211-4059. Novo Nordisk A/S. Stand: 17.10.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
109	EU Clinical Trials Register. An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 dia... - ; 2009-017666-23; PDY10931. sanofi-aventis. Stand: 10.7.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017666-23.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
110	EU Clinical Trials Register. Effect of GLP-1 on insulin dose, risk of hypoglycemia and gastric emptying in type 1 diabetes mellitus - ; 2009-011930-80; . Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital. Stand: 9.7.2009. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011930-80.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
111	EU Clinical Trials Register. Clinical proof-of-principle of the determination of the beta cell mass in vivo by SPECT imaging with the 111In-labeled GLP-1 analogue DTPA-[K40]-Exendin 4 - ; 2012-000619-10; RUNMC-EX-BCM-2012. Radboud University Nijmegen Medical Centre. Stand: 24.7.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000619-10.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
112	EU Clinical Trials Register. Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study - ; 2007-007970-47; fMRI-Ex-4. University of Leipzig. Stand: nicht verfügbar. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007970-47.Aufgerufen	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 15.07.2015.	
113	EU Clinical Trials Register. LEADER Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results A Long-term, Multi-centre, International, Randomised Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determi... - ; 2009-012201-19; EX2211-3748. Novo Nordisk A/S. Stand: 24.8.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012201-19.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
114	EU Clinical Trials Register. Prediction of the efficacy of exenatide treatment in suboptimally controlled type 2 diabetic patients by “Metabolic Fingerprint” and evidence-based KADIS® decision support: a clinical pilot trial - ; 2008-006251-46; V4ByIns. Institute of Diabetes “Gerhardt Katsch”. Stand: nicht verfügbar. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006251-46.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
115	EU Clinical Trials Register. A Randomized Trial Comparing Exenatide with Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine With or Without Oral Antihyperglycemic Medications - ; 2008-003843-36; H8O-US-GWCO. Eli Lilly and Company. Stand: 19.9.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003843-36.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
116	EU Clinical Trials Register. Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with m... - ; 2007-003956-12; NN9535-1821. Novo Nordisk A/S. Stand: 17.4.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
117	EU Clinical Trials Register. The impact of liraglutide on glucose tolerance and the risk of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus - ; 2012-001371-37; GDM-TREAT. Dr. med. Tina Vilsbøll. Stand: 13.7.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001371-37.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
118	EU Clinical Trials Register. The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes. - ; 2007-005534-36; Scope. King's College Hospital. Stand: 4.2.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
119	EU Clinical Trials Register. Cardiovascular fysiological effects of Exenatide on heart failure - ; 2006-005220-16; SöSexendin1. Karolinska institutet. Stand: 11.6.2007. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005220-16.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
120	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - ; 2012-004826-92; NN9535-3624. Novo Nordisk A/S. Stand: 24.9.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
121	EU Clinical Trials Register. ANTIDIABETIC EFFECTS OF ADDING A DPP-4 INHIBITOR (SITAGLIPTIN) TO PRE-EXISTING TREATMENT WITH AN INCRETIN MIMETIC (LIRAGLUTIDE) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES TREATED WITH METFORMIN - ; 2013-001764-35; 120-0569-DZBL-2012. Diabeteszentrum Bad Lauterberg. Stand: 18.11.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
122	EU Clinical Trials Register. Effects of liraglutide on ß-cell function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. A randomized, controlled, parallel groups, open-label, phase II study. - ; 2011-003335-63; LIRA-B-CELL. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. Stand: 22.8.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
123	EU Clinical Trials Register. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes - ; 2008-000854-11; H80-MC-GWCH. Eli Lilly and Company. Stand: 26.9.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
124	EU Clinical Trials Register. Effect of repeated administration of liraglutide on insulinogenic indices. - ; 2014-000238-43; LI20/1101. University of Tartu. Stand: 13.5.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000238-43.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
125	EU Clinical Trials Register. A Phase 1, Repeated Single-Dose, Double Blind, Randomized Five Treatment Controlled Safety and Pharmacological Response Evaluation Trial of MKC253 Inhalation Powder in Adult Male and Postmenopausal... - ; 2007-003430-42; MKC-253-002. MannKind Corporation. Stand: 15.1.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
126	EU Clinical Trials Register. A comparative study of the effects of Liraglutide and Acarbose on glycaemic control, weight and Health-Related Quality-of-life(HRQOL) in Overweight type 2 Diabetic patients on Oral Hypoglycemic Age... - ; 2010-020193-42; . Hywel DdA Health Borad. Stand: 6.9.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020193-42.Aufgerufen	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 15.07.2015.	
127	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes - ; 2011-002605-29; NN2211-3659. Novo Nordisk A/S. Stand: 9.5.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002605-29.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
128	EU Clinical Trials Register. The role of GLP-1 analogues in reducing reperfusion injury after acute stroke in patients with impaired swallowing. - ; 2011-003572-36; . Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust. Stand: 5.12.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003572-36.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
129	EU Clinical Trials Register. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients Wit... - ; 2010-023759-27; 0431-403. Merck Sharp & Dohme Corp.. Stand: 16.2.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
130	EU Clinical Trials Register. The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-... - ; 2007-003937-17; NN2211-1860. Novo Nordisk A/S. Stand: 28.4.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
131	EU Clinical Trials Register. Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin. - ; 2010-022695-31; 20110204. Karolinska Institute, Södersjukhuset AB. Stand: 12.4.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
132	EU Clinical Trials Register. A randomised, double blind, placebo-controlled study of the effect of liraglutide on arterial blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus - ; 2013-002348-99; AUTH88622. Aristotle University Thessaloniki . Stand: 22.9.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002348-99.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
133	EU Clinical Trials Register. A Phase II, 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, international trial to assess the effect on glycaemic control of five doses of HM11260C versus placebo or open-label lir... - ; 2013-003625-29; HM-EXC-203. Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd.. Stand: 26.2.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003625-29.Aufgerufen	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 15.07.2015.	
134	EU Clinical Trials Register. An Open Label Study Comparing Exenatide with Basal Insulin in Achieving an HbA1c of <_7.4% with Minimum Weight Gain, in Type 2 Diabetes Patients who are not Achieving Adequate HbA1c Control on Oral... - ; 2005-006164-59; H80-BP-GWBG. Eli Lilly and Company Limited. Stand: 18.5.2006. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006164-59.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
135	EU Clinical Trials Register. Effect of Gelofusine on 111In-DTPA-AHX-Lys40-Exendin 4 uptake in the kidney - ; 2014-003006-33; RUNMC-GLP1-EX-GELO-2014. Radboud University Medical Center . Stand: 16.2.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003006-33.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
136	EU Clinical Trials Register. Comparison of the Oxyntomodulin Analog, LY2944876, to Once-Weekly Exenatide and to Placebo in Patients with Type 2 Diabetes. - ; 2013-003552-21; I7I-MC-XNAA. Eli Lilly and Company. Stand: 27.5.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003552-21.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
137	EU Clinical Trials Register. Perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in DM - ; 2012-005291-34; NL41467. AMC, Amsterdam. Stand: 14.2.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005291-34.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
138	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients wit... - ; 2012-002117-19; ITCA650-CLP-105. Intarcia Therapeutics, Inc.. Stand: 27.2.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
139	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin i... - ; 2008-001921-33; MB102-029. Bristol-Myers Squibb International Corporation. Stand: 8.9.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001921-33.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
140	EU Clinical Trials Register. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf... - ; 2005-003417-32; NN2211-1572. Novo Nordisk A/S. Stand: 8.5.2006. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32.Aufgerufen	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 15.07.2015.	
141	EU Clinical Trials Register. A multicenter, randomized, open label, active-comparator controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to exenatide in patients with type 2... - ; 2008-001856-36; BC21625. ROCHE. Stand: 4.6.2008. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001856-36.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
142	EU Clinical Trials Register. A new therapeutic approach to prevent acute insulin-mediated complications in type 2 diabetes Subtitle: The effect of the combination of the GLP-1 Analog Liraglutide and Insulin LEvemir® vs. cOnve... - ; 2012-001208-39; GALILEO242012. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik für Innere Medizin III, Abt.f.Endokrinologie und Stoffwechsel. Stand: 14.5.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001208-39.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
143	EU Clinical Trials Register. Effect of liraglutide on physical performance: a randomised, double-blind, controlled study in patiens with type 2 diabetes. - ; 2012-005197-63; . Ana M. Wägner. Stand: 25.2.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005197-63.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
144	EU Clinical Trials Register. REVISE-Diabesity: Randomisation to Endoluminal intestinal liner alone Versus with Incretin analogue in SustainEd Diabesity - ; 2012-004988-42; 12DIAB15. Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust. Stand: 5.2.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004988-42.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
145	EU Clinical Trials Register. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-1): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride versus glimepiride monotherapy versu... - ; 2005-003414-15; NN2211-1436. Novo Nordisk A/S. Stand: 21.4.2006. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003414-15.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
146	EU Clinical Trials Register. Central effects of endogenous GLP-1 and the GLP-1 analog liraglutide on brain satiety and reward circuits and feeding behavior in diabetes. - ; 2011-000753-24; DC2011LiBrain001. VU University Medical Center. Stand: 13.10.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000753-24.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
147	EU Clinical Trials Register. Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida en comparación con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tip... - ; 2010-019690-15; GLP114179. GlaxoSmithKline LLC. Stand: 27.7.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019690-15.Aufgerufen	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 15.07.2015.	
148	EU Clinical Trials Register. Adding liraglutide to the backbone therapy of biguanide in patients with coronary artery disease and newly diagnosed type-2 diabetes - ; 2011-005405-78; 2011430. Steen Bendix Haugaard. Stand: 1.2.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005405-78.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
149	EU Clinical Trials Register. Liraglutide in chronic heart failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the effect of LIraglutide on left VEntricular function in chronic heart failure patients with and witho... - ; 2011-002468-26; DKprotokol(LIVE)v5. Allan Flyvbjerg. Stand: 12.8.2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002468-26.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
150	EU Clinical Trials Register. Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users: A randomized, open-label, parallel-group and active controlled trial - ; 2011-000893-68; LAED001. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica. Stand: 15.11.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie abgebrochen
151	EU Clinical Trials Register. A randomized, controlled multi-centre trial of 26 weeks of subcutaneous Liraglutide (a GLP1 receptor agonist), with or without continuous positive airway pressure (CPAP), in patients with Type 2 Di... - ; 2014-000988-41; UoL000977. University of Liverpool. Stand: 22.8.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000988-41.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
152	EU Clinical Trials Register. A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA... - ; 2009-016761-29; HE2013. University of Birmingham. Stand: 14.5.2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
153	EU Clinical Trials Register. Effects of Combined Treatment of Surgery and Liraglutide on Glycemic Variability and Control in type 2 Diabetes Mellitus: The Ctrl-DM2 Study - ; 2014-000397-19; Ctrl-DM2. University Medical Center Groningen. Stand: 9.9.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000397-19.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
154	EU Clinical Trials Register. STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY MANAGEMENT OF LIRAGLUTIDE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS HOSPITALIZED WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. IMPACT ON CARDIOVASCULAR RISK FACTOR. - ; 2014-003298-40; SCALES. Instituto de	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Investigación La Fe. Stand: 15.12.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003298-40.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
155	EU Clinical Trials Register. Does a GLP-1 receptor agonist change glucose tolerance in antipsychotic-treated patients? - ; 2013-000121-31; PSYK-TREAT-GLUCOSE. Prof., dr. med. Anders Fink-Jensen. Stand: 20.3.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000121-31.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
156	EU Clinical Trials Register. Visualizing beta cells in patients with remission of T2DM after bariatric surgery - ; 2014-004317-90; NL51058.091.14. Radboud University Medical Center Nijmegen. Stand: 25.2.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004317-90.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
157	EU Clinical Trials Register. The effects of GLP-1 in Maturity- onset diabetes of the young (MODY) - ; 2012-000592-17; MODY-TREAT. Signe H. Østoft, Diabetes Research Division. Stand: 3.8.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000592-17.Aufgerufen am: 15.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
158	EU Clinical Trials Register. The effect of Liraglutide treatment on postprandial chylomicron and VLDL kinetics, liver fat and de novo lipogenesis. A single-center randomized controlled study. - ; 2013-005075-40; . Research Programs' Unit, Diabetes & Obesity, University of Helsinki. Stand: 8.4.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005075-40.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
159	EU Clinical Trials Register. Glycaemic and cardiovascular efficacy of liraglutide in prediabetic patients with end-stage renal disease - ; 2014-001778-32; . Bo Feldt-Rasmussen. Stand: 12.8.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001778-32.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
160	EU Clinical Trials Register. INVESTIGACION DE LA OBESIDAD EN LAS INCRETINAS:EVALUACIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS DE DIABETES. EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS CON INSULINA, LIRAGLUTIDE Y CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA MEJORIA DE LA DIABETES ... - ; 2010-024024-14; CA-IB001. CAIBER. Stand: 12.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024024-14.Aufgerufen am: 15.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
161	EU Clinical Trials Register. A 24-week, single centre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled Phase II study to evaluate the efficacy on body weight of dapagliflozin 10 mg once daily in combination with e... - ; 2014-003432-39; D1690L00016. Dept of Medical Sciences, Clinical Diabetes and Metabolism, Uppsala University. Stand: 19.11.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2014-003432-39.Aufgerufen am: 15.07.2015.	
162	Pharmnet.Bund. A multi-center, randomized, open-label, Phase IV study toinvestigate the management of pasireotide-inducedhyperglycemia with incretin based therapy or insulin inadult patients with Cushing's disease or acromegaly. - ; 2012-002916-16; CSOM230B2219 . Novartis Pharma Services AG . Stand: nicht verfügbar. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
163	ICTRP. A Study to Assess the Effect of Exenatide Treatment on Mean 24-hour Heart Rate in Patients with Type 2 Diabetes - GWCD - NCT00516074; 2007-002691-33-NL; H8O-MC-GWCD. Eli Lilly and Company Ltd. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002691-33.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
164	ICTRP. Mechanism of action and metabolic effects of exenatide in obesity - ND - ; 2008-001869-29-IT; 2515/2008. AZIENDA OSPEDALIERA PISANA. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001869-29.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
165	ICTRP. Effect of exenatid on microcirculation in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease - ; 2008-008367-95-SE; Kalani1. Karolinska Institutet, Inst för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008367-95.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
166	ICTRP. Additional treatment to primary PCI: effects of ischemic postconditioning and Exenatide. - Hebe-2 - ; 2009-011158-17-NL; Hebe-2_10-02-2009. Erasmus MC. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011158-17.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
167	ICTRP. Effects of Exenatide on excess daytime sleepiness (EDS), wakefulness and driving performance in obese type-2 diabetes patients without sleep apnea – proof of concept study - exenatide on daytime sleepiness - ; 2008-008141-37-GB; diab123v1.0. Sherwood Forest Hospitals Foundation Trust. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008141-37.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
168	ICTRP. Effects of Exenatide (Byetta®) on biochemical and histological parameters of liver function in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) – a randomized, placebo-controlled, parallel-group trial - ; 2008-002325-37-DE; H80-MC-O008. Department of Medicine I, University Hospital St. Josef-Hospital, Ruhr University Bochum. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002325-37.Aufgerufen	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 16.07.2015.	
169	ICTRP. Effect of additional treatment with exenatide in patients with an acute myocardial infarction: the EXAMI trial) - ; 2009-014272-21-NL; IC2009exe001. VU University Medical Center. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014272-21.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
170	ICTRP. Are early and late cardiovascular risk markers in women with Polycystic Ovary Syndrome increased with concomitant Nonalcoholic Steatohepatitis and can this be modified with Exenatide? - CV risk in PCOS and NASH - ; 2008-006928-55-GB; PCOS-NASH-2009. Hull and East Yorkshire NHS Trust. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006928-55.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
171	ICTRP. Are early and late cardiovascular risk markers in women with Polycystic Ovary Syndrome increased with concomitant Nonalcoholic Steatohepatitis and can this be modified with Liraglutide? - ; 2009-015927-94-GB; PCOS NASH LIRAGLUTIDE. Hull and East Yorkshire NHS Trust. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015927-94.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
172	ICTRP. Effects of exenatide on appetite and ghrelin levels in patients with Prader-Willi Syndrome - Effects of exenatide on appetite and ghrelin in Prader-Willi Syndrome - ; 2010-023179-25; . Aintree University Hospital NHS Foundation Trust. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023179-25.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
173	ICTRP. Controlling Glucose during Elective hip Surgery to study the influence on Coagulation - ; 2011-004955-38-NL; NL38327.018.11. AMC, Amsterdam. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004955-38.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
174	ICTRP. The GLP-1 receptor agonist liraglutide can slow down the progression of Alzheimer’s disease - ; 2011-000794-31; . Dept. of Pharmacology. Stand: 19.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000794-31.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
175	ICTRP. Pilot study of the incretin effect on the immunological phenotype in healthy subjects and subjects with type 1 diabetes: Step 4 of the Austrian Diabetes Prevention Programme (ADPP-004). - ; 2011-006300-12-AT; ADPP-004. Medizinische Universität Graz, Kl. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel. Stand: 20.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006300-12.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
176	ICTRP. An open label, single site, 12 month, Phase II, randomised controlled trial evaluating the safety and efficacy of Exendin-4	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	(Exenatide) in the treatment of patients with moderate severity Parkinson's disease. - Exendin-4 as a treatment for Parkinson's disease- pilot trial - ; 2009-018137-37; 09/0391. University College London. Stand: 20.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018137-37.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
177	ICTRP. Treatment of patients with Liraglutide prior to bariatric sugery - ; 2011-003614-17-DE; NN-Aberle-001. University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Stand: 20.3.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003614-17.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
178	ICTRP. An open label study examining the long term safety of exenatide given twice daily to patients with type 2 diabetes mellitus. - ; 2004-000573-54-GB; H80-MC-GWAN. Eli Lilly and Company. Stand: 24.4.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000573-54.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
179	ICTRP. A study of efficacy and safety of the glucose lowering drug Exenatide on patients with suspected acute stroke and hyperglycemia - ; 2011-002780-16; . Karolinska Institutet. Stand: 26.6.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002780-16.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
180	ICTRP. Impact of Liraglutide on Endothelial Function and Microvascular Blood Flow in Type 2 Diabetes Mellitus - Lira-Vasc-001 - NCT01208012; 2010-018619-14-DE; Lira-Vasc-001. ikfe GmbH. Stand: 19.11.2012. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018619-14.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
181	ICTRP. Liraglutide in the treatment of polycystic ovary syndrome (LIPOS study) - ; 2012-002073-60; . University of Warwick. Stand: 7.1.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002073-60.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
182	ICTRP. Exenatide in acute ischemic stroke - effect on cerebral inflammation and glucose homeostasis - ACTRN12609000983202; ; . University Monash university eastern clinical research unit. Stand: 22.2.2013. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000983202.aspx.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
183	ICTRP. The metabolic effect of antipsychotic medication - ACTRN12610000911099; ; . University University of Auckland. Stand: 22.2.2013. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000911099.aspx.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
184	ICTRP. Exenatide in acute ischemic stroke- a randomised controlled trial - ACTRN12612000957897; ; . University Monash University eastern clinical research unit. Stand: 22.2.2013. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000957897.aspx.Aufgerufen	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 16.07.2015.	
185	ICTRP. A study to evaluate the effect of a licensed drug to lower blood glucose, liraglutide, on inflammation in patients with diabetic kidney disease. - ; 2012-005482-12-IE; GLP-1-2012-01. University College Dublin. Stand: 11.11.2013. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005482-12.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
186	ICTRP. Effect of Liraglutide on metabolism and function of the left ventricle in patients with type 2 diabetes and heart problems: study with RMN investigations - ; 2011-001408-37-IT; CARDIODIAB. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR. Stand: 27.1.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001408-37.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
187	ICTRP. Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes A 56 week randomised, double-blind, placebocontrolled, three armed parallel group, multi-centre, multinational trial with a 12 week observational follow-up period - SCALE™ - Diabetes - ; 2008-002199-88-DE; NN8022-1922. Novo Nordisk A/S. Stand: 27.1.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002199-88.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
188	ICTRP. Safety of normalising slightly elevated plasma glucose by Exenatide in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a pilot study - ; 2013-001558-87-SE; UBS-HG. Karolinska University Hospital. Stand: 12.5.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001558-87.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
189	ICTRP. The effect of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) in psoriasis - ; 2011-000571-13-DK; VIC-PSO1. Gentofte Hospital. Stand: 2.6.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000571-13.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
190	ICTRP. Investigation of suitable administration-time of GLP-1 receptor agonist on glycemic control in patients with type 2 diabetes: multicenter-randomized non-blind study - JPRN-UMIN000004781; ; . Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital Internal Medicine. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004781.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
191	ICTRP. Comparison between liraglutide monotherapy and BOT therapy with long acting insulin analogue - JPRN-UMIN000005193; ; . National Hospital Organization Okayama Medical Center. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005193.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
192	ICTRP. The effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide in patients with fairly well controlled type 2 diabetes - JPRN-UMIN000005202; ; .	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Department of Diabetes and Endocrinology, Kanto Rosai Hospital. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005202.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
193	ICTRP. Beta cell regeneration therapy for type 1 diabetes by GLP-1 receptor agonist and insulin - JPRN-UMIN000006088; ; . Department of Metabolic Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006088.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
194	ICTRP. Recearch for the role of the action of GLP-1 on normal glucose tolerance - JPRN-UMIN000006858; ; . Division of Diabetes and Enocrinology Kobe University Graduate School of Medicine. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006858.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
195	ICTRP. Long-term Insulin vs Liraglutide Effect on Beta-cell Function in Type 1 Diabetes with Residual Insulin Secretion - JPRN-UMIN000006919; ; . Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006919.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
196	ICTRP. Liraglutide versus insulin detemir , the effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily injection in patients with well controlled type 2 diabetes : a randomized controlled trial - JPRN-UMIN000007009; ; . Yokohama City Unuversity Graduate School of Medicine. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
197	ICTRP. Comparison of the Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Diurnal Glycemic Profiles in Patients with Diabetes - JPRN-UMIN000007097; ; . Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007097.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
198	ICTRP. GLP-1 analogue therapy on glycemic control in patients undergoing cardiac surgery - JPRN-UMIN000008003; ; . GLOLIA investigation group. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008003.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
199	ICTRP. Efficacy of liraglutide in non-insulin-dependent diabetic patients with GAD autoantibody -positive - JPRN-UMIN000010043; ; . University of Yamanashi, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine III. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010043.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
200	ICTRP. Effects of liraglutide on gastric emptying in Japanese patients with type 2 diabetes - JPRN-UMIN000010341; ; . St. Marianna University School of Medicine. Stand: 3.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010341.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
201	ICTRP. Combination therapy for diabetic subjects with insulin and liraglutide - JPRN-UMIN000005565; ; . Kanazawa University, Graduate School of Internal Medicine, department of internal medicine. Stand: 29.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005565.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
202	ICTRP. Efficacy of liraglutide QD vs. sitagliptin QD vs. insulin glargine on liver fat when combined with metformin in T2DM subjects with NAFLD - ChiCTR-TRC-14004464; ; . The 3rd Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University. Stand: 29.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
203	ICTRP. Insulin pump intensive treatment combined with insulin and Byetta to reverse type 2 diabetes mellitus - ChiCTR-ONRC-14004356; ; . the Song county people's hospital. Stand: 29.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-14004356.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
204	ICTRP. Plasma cytokine and its tissue expression in different glucose tolerance persons - ChiCTR-OCS-13003185; ; . the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, China.. Stand: 29.6.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCS-13003185.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
205	ICTRP. Comparison of incretin-related drugs (GLP-1 receptor agonists and DPP IV inhibitors) and insulin for clinical effects in patients with type 2 diabetes mellitus - JPRN-UMIN000009690; ; B10-88. Division of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical University. Stand: 20.7.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009690.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
206	ICTRP. Prevention of weight gain when starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes. - NTR2798; ; . Erasmus Medical Center. Stand: 21.7.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2798.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
207	ICTRP. Effect of GLP-1 on microvascular function in patients with type 2 diabetes - ; 2012-005013-38-DK; mz01. . Stand: 5.8.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005013-38.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
208	ICTRP. A Study of Dulaglutide compared to Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - ; 2011-003810-18-CZ; H9X-MC-GBDE. Eli Lilly & Company. Stand: 11.8.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003810-18.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
209	ICTRP. Comparison of the effect on vascular endothelial function and systemic metabolism between Liraglutide and insulin Glargine in patients with type 2 diabetes -prospective randomized controlled trial- - JPRN-UMIN000005331; ; . Hokkaido University Hospital. Stand: 18.8.2014. Adresse:	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005331.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
210	ICTRP. The efficacy of GLP-1 receptor agonist on glycemic control in type 2 diabetes with inadequate DPP-4 inhibitor therapy. - JPRN-UMIN000006959; ; . Department of Metabolism and Endocrinology, Juntendo Graduate University of Medicine. Stand: 18.8.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
211	ICTRP. Study of the clinical effect of GLP-1 analogue for body weight, body fat, insulin secretion in patients with type 2 diabetes - JPRN-UMIN000009638; ; . Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine. Stand: 18.8.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009638.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
212	ICTRP. Effect of the GLP-1 analogue liraglutide on intragastric pressure and satiation during nutrient drink infusion. - ; 2010-023226-20-BE; S52711. KULeuven. Stand: 28.8.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023226-20.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
213	ICTRP. An open label, randomized study for the comparison of effectiveness between glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue in people with type 2 diabetes treated bolus first or basal first insulin therapy - JPRN-UMIN000010354; ; . Department of Disease Control and Homeostasis,kanazawa University Graduate School of Medical Science.. Stand: 13.10.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010354.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
214	ICTRP. Clinical Evaluation of Effects of Insulin-therapy or Liraglutide-therapy on Insulin Sensitivity in Type-2 Diabetes - JPRN-UMIN000015201; ; . Jinnouchi Hospital. Stand: 13.10.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015201.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
215	ICTRP. The role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in glycaemic, triglyceride and energy expenditure responses to fat in type 2 diabetes. - ACTRN12614001117606; ; . Individual Dr Tanya Little. Stand: 3.11.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001117606.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
216	ICTRP. Treatment of Short Bowel Syndrome Patients with end-jejunostomi with the Glucagon-Like Peptide-1 analogue, Liraglutide (Victoza®) - ; 2013-005499-16-DK; 2013-624. Rigshospitalet, 2121. Stand: 3.11.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005499-16.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
217	ICTRP. GLP-1 analogs for Freidreich's Ataxia treatment. - ; 2014-003598-41-BE; FRDA-GLP1-2014. CUB - Hôpital Erasme. Stand: 10.11.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003598-41.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
218	ICTRP. Effect of intact GLP-1 (7-36) and GLP-1 metabolite (9-36) on coronary microvascular function in adults with prediabetes - ; 2013-001240-64-DK; mz-02. Bispebjerg Hospital. Stand: 17.11.2014. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
219	ICTRP. Effects of exenatide on fat deposition in type 2 diabetic patients with BMI less than 25 kg/m2 but visceral obesity - ChiCTR-IPR-14005568; ; . Affiliated Hospital of Nantong University. Stand: 2.12.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005568.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
220	ICTRP. Comparison of DPP-4 inhibitor, sitagliptin and nateglinide, and liraglutide and exenatide in type 2 diabetes: a CGM based-study - JPRN-UMIN000006799; ; . Yokohama City University Medical Center. Stand: 9.12.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
221	ICTRP. Effects of exenatide on postprandial vascular endothelial function in type 2 diabetes mellitus - JPRN-UMIN000015699; ; . First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health. Stand: 9.12.2014. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015699.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
222	ICTRP. Effects of treatment with exenatide on bone - ; 2014-002124-27-DK; Exa-Bone_1. Endocrine Research Unit, Odense University Hospital. Stand: 6.1.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002124-27.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
223	ICTRP. correlation between gastric motility and appetite - ; 2013-004946-41-BE; s57223. KULeuven. Stand: 6.1.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004946-41.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
224	ICTRP. Effect of GLP-1 receptor agonist in combination with insulin on abdominal fat in patients with type 2 diabetes trial - JPRN-UMIN000015867; ; . Tokyo Medical and Dental University. Stand: 6.1.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015867.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
225	ICTRP. Evaluating the effects of the novel GLP1 analogue, Liraglutide, in patients with Alzheimer?s Disease (ELAD study) - ISRCTN89711766; ; 14887. Imperial College of Science, Technology and Medicine (UK). Stand: 13.1.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89711766 .Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
226	ICTRP. Are early and late cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) increased with concomitant non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and can this be modified with exenatide? - ISRCTN81902209; ; R0794. Hull and East Yorkshire	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Hospitals NHS Trust (UK). Stand: 13.1.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81902209 .Aufgerufen am: 16.07.2015.	
227	ICTRP. Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con IMC entre 30 y 35] - ISRCTN59207763; ; PI10/02340. Aragon Institute of Health Sciences [Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud] (Spain). Stand: 13.1.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59207763 .Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
228	ICTRP. The effect of the glucagon-like peptide-1 analogue, exenatide, on duodenal motility and flow events, and small intestinal transit in healthy humans and type 2 diabetes mellitus. - ACTRN12608000428369; ; . Hospital Royal Adelaide Hospital. Stand: 26.1.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000 428369.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
229	ICTRP. Intensive Lifestyle Interference for Targeted Body Weight Couple with Different Pharmacal Program in Type 2 Diabetic Patients - ChiCTR-IPR-15005975; ; . Affiliated Hospital of Nantong University. Stand: 17.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15005975.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
230	ICTRP. An Evaluation of Exenatide and Rosiglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00135330; ; H8O-US-GWAY. AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135330.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
231	ICTRP. The Effects of Exenatide on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Females - NCT00254800; ; H8O-EW-GWBC. AstraZeneca. Stand: 6.6.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00254800.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
232	ICTRP. In-patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00259896; ; GLP105330. GlaxoSmithKline. Stand: 31.5.2012. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00259896.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
233	ICTRP. Effects of Exenatide Long-Acting Release on Glucose Control and Safety in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus(DURATION - 1) - NCT00308139; ; MB001-010. Bristol-Myers Squibb. Stand: 17.2.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308139.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
234	ICTRP. Exenatide and Metformin Therapy in Overweight Women With PCOS - NCT00344851; ; RP06-010. Metabolic Center of Louisiana Research Foundation. Stand: 10.7.2007. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00344851.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
235	ICTRP. Effect on Weight Loss of Exenatide Versus Placebo -	E3a bzw. E3b nicht erfüllt:

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00375492; ; H8O-US-GWBM. AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375492.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Falsche Vergleichstherapie
236	ICTRP. Exendin(9-39)Amide as a Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Antagonist in Humans - NCT00393445; ; DFG Schi 527/1-2;DOF-Ex. Ludwig-Maximilians - University of Munich. Stand: 2.10.2011. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00393445.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
237	ICTRP. Role of Exenatide in Type 1 Diabetes - NCT00456300; ; H-16488. Baylor College of Medicine. Stand: 30.11.2010. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00456300.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
238	ICTRP. The Effect of Exenatide on Weight and Hunger in Obese, Healthy Women - NCT00456885; ; BFA912;2006-p-000361. Beth Israel Deaconess Medical Center. Stand: 24.2.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00456885.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
239	ICTRP. A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00477581; ; BCA403. AstraZeneca. Stand: 4.6.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00477581.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
240	ICTRP. A Pilot Study of Effects of Exenatide on Body Weight in Non-Diabetic, Obese Patients - NCT00500370; ; H8O-MC-GWBP. AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500370.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
241	ICTRP. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BMS-686117 in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00508287; ; MB110-005. Bristol-Myers Squibb. Stand: 13.3.2009. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00508287.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
242	ICTRP. An Exploratory Study of the Effect of Treatment Interruption on Safety of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes - NCT00516048; ; H8O-MC-GWBO. AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00516048.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
243	ICTRP. Out-Patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Taking no Diabetes Medication or Metformin Only - NCT00518115; ; GLP110125. GlaxoSmithKline. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00518115.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
244	ICTRP. Effects Of Exenatide On Liver Biochemistry, Liver Histology And Lipid Metabolism In Patients With Fatty Liver Disease - NCT00529204; ; H80-MC-X006. University of California, Davis. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00529204.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
245	ICTRP. The Vascular Effects of Exenatide Versus Metformin in Patients With Pre-Diabetes - NCT00546728; ; SPHC 2007-02. St. Paul Heart Clinic. Stand: 19.6.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00546728.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
246	ICTRP. Gut Derived Hormones, Body Composition and Metabolism in Prader-Willi Syndrome - NCT00551343; ; X07-0178. Garvan Institute of Medical Research. Stand: 22.12.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00551343.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
247	ICTRP. Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00551590; 2007-001050-83; SITEX-02. Ludwig-Maximilians - University of Munich. Stand: 5.9.2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00551590.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
248	ICTRP. Observational Study of Interstitial Glucose Monitoring With Continuous Glucose Monitoring to Track Patients Treated With Exenatide - NCT00569907; ; 03520-06-C. Park Nicollet Institute. Stand: nicht verfügbar. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00569907.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
249	ICTRP. Pilot Study of Exenatide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Gestational Diabetes - NCT00572689; ; . Georgetown University. Stand: 3.10.2011. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00572689.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
250	ICTRP. Efficacy and Safety of Exenatide in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Who Are Treated With Oral Antidiabetic(s) - NCT00577824; ; H8O-JE-GWBB. AstraZeneca. Stand: 16.8.2010. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00577824.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
251	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Using a Thiazolidinedione or a Thiazolidinedione and Metformin - NCT00603239; ; H8O-MC-GWCG. AstraZeneca. Stand: 11.2.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00603239.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
252	ICTRP. Bioenergetic Alterations After Exenatide Administration - NCT00623545; ; H-2007-0235. University of Wisconsin, Madison. Stand: 5.1.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00623545.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
253	ICTRP. CHOICE: CHanges to Treatment and Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Initiating InjeCtablE Therapy - NCT00635492; ; H8O-EW-B005. AstraZeneca. Stand: 20.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00635492.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
254	ICTRP. A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and Pioglitazone,in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2) - NCT00637273; ; BCB106	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	(DURATION - 2). AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00637273.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
255	ICTRP. Role of Exenatide in NASH-a Pilot Study - NCT00650546; ; U01DK061737. Indiana University. Stand: 9.5.2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00650546.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
256	ICTRP. Assessment of Mechanisms of Improved Wound Healing - NCT00673309; ; . The University of Texas, Galveston. Stand: 4.5.2012. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00673309.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
257	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4) - NCT00676338; ; H8O-MC-GWCH (DURATION - 4). AstraZeneca. Stand: 20.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00676338.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
258	ICTRP. Effect of Exenatide on Abdominal Fat Distribution in Patients With Type 2 Diabetes Pretreated With Metformin - NCT00701935; ; H8O-CA-GWCE. AstraZeneca. Stand: 23.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00701935.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
259	ICTRP. Comparison of the Effect of Exenatide Versus Sitagliptin on 24-hour Average Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or a Thiazolidinedione - NCT00729326; ; H8O-US-GWCV. AstraZeneca. Stand: 20.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729326.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
260	ICTRP. Intravenous Exenatide in Coronary Intensive Care Unit (ICU) Patients - NCT00736229; ; 08-206. Saint Luke's Health System. Stand: 19.11.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00736229.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
261	ICTRP. PREDnisolone-induced Beta-cell Dysfunction Prevented by EXenatide - NCT00744224; ; DC2008pred003. VU University Medical Center. Stand: 12.1.2010. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744224.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
262	ICTRP. The Effect of the GLP-1 Analogue Exenatide on Type 2 Diabetes in CNS and Heart During Hyperglycemia Assessed by PET - NCT00747968; ; Brainandheart. University of Aarhus. Stand: 29.6.2011. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00747968.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
263	ICTRP. Addition Of Exenatide To Insulin Glargine In Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00765817; ; H80-US-GWCO. AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00765817.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
264	ICTRP. Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass - NCT00775684; ; . University of Pennsylvania. Stand: 31.1.2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00775684.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
265	ICTRP. A Study to Compare Methodologies for Assessing Glucose-Dependent Insulin Secretion (0000-104)(COMPLETED) - NCT00782418; ; . Merck Sharp & Dohme Corp.. Stand: 31.10.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782418.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
266	ICTRP. Evaluating the Use of Exenatide in People With Type 2 Diabetes and Diastolic Heart Failure - NCT00799435; ; 1K01HL092585. Baylor College of Medicine. Stand: 15.7.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00799435.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
267	ICTRP. Continuous Glucose Monitoring (CGM) in Subjects With Type 2 Diabetes Taking Twice-Daily Exenatide or Once-Weekly Exenatide - NCT00803920; ; 03404-06-C. Park Nicollet Institute. Stand: 3.9.2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00803920.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
268	ICTRP. Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control - NCT00806520; ; 03671-08-C. Park Nicollet Institute. Stand: 30.8.2011. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00806520.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
269	ICTRP. Evaluation of Exenatide in Patients With Diabetic Neuropathy - NCT00855439; ; H80-US-X012. University of Michigan. Stand: 23.4.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00855439.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
270	ICTRP. The Effects of Exenatide (Byetta) on Energy Expenditure and Weight Loss in Nondiabetic Obese Subjects - NCT00856609; ; 09-DK-N095. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Stand: 27.1.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00856609.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
271	ICTRP. The Effects of Exenatide After Gastric Restriction - NCT00872378; ; ASC-AGREE Study. Advanced Specialty Care. Stand: 30.3.2009. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00872378.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
272	ICTRP. A Study to Evaluate the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (DURATION-5) - NCT00877890; ; BCB108 (DURATION-5). AstraZeneca. Stand: 19.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00877890.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
273	ICTRP. Intravenous Exenatide (Byetta) During Surgery - NCT00882050; ; 808104. University of Pennsylvania. Stand:	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	18.6.2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00882050.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
274	ICTRP. GLP-1 Therapy for Weight Loss and Improved Glucose Tolerance in Obese Children - NCT00886626; ; 0902M59181. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute. Stand: 22.10.2012. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00886626.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
275	ICTRP. A Study to Examine the Pharmacokinetics, Tolerability, Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Suspension - NCT00894322; ; BCB110. Bristol-Myers Squibb. Stand: 16.4.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00894322.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
276	ICTRP. A Study to Examine the Effects of Exenatide Once-Weekly Injection on Glucose Control and Safety in Asian Subjects - NCT00917267; ; H8O-MC-GWCK. AstraZeneca. Stand: 20.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00917267.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
277	ICTRP. Whole Body 111In-exendin-4 Imaging Study in Insulinoma Patients - NCT00937079; ; OCS-01778-1. University Hospital, Basel, Switzerland. Stand: 8.1.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00937079.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
278	ICTRP. Study of ITCA 650 (Exenatide in DUROS) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00943917; ; ITCA 650-CLP-02. Intarcia Therapeutics. Stand: 23.3.2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00943917.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
279	ICTRP. The Effect of Byetta and Symlin on Post-meal Meal Blood Sugar Levels in Children With Type 2 Diabetes - NCT00950677; ; H-22439. Baylor College of Medicine. Stand: 3.12.2010. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00950677.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
280	ICTRP. A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sustained Release(SR) Exenatide - NCT00964262; ; PepE01. Peptron, Inc.. Stand: 18.7.2013. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00964262.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
281	ICTRP. Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes - NCT00971659; ; 49/0316-Adjunct. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. Stand: nicht verfügbar. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00971659.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
282	ICTRP. Effects of Exenatide on Postprandial Hyperlipidemia and Inflammation - NCT00974272; ; PR-015. Carl T. Hayden VA Medical Center. Stand: nicht verfügbar. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974272.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
283	ICTRP. GLP-1 - Regulatory Mechanism of Postprandial Glycemia - NCT00980083; ; MSE. Ludwig-Maximilians - University of Munich. Stand: nicht verfügbar. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00980083.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
284	ICTRP. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers - NCT00983021; 2009-011269-95; NN9068-3632. Novo Nordisk A/S. Stand: 3.11.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983021.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
285	ICTRP. Role of Neural and Hormonal Regulation Factors on Insulin Secretion After Gastric Bypass Surgery - NCT00992901; ; DK083554. University of Cincinnati. Stand: 25.7.2014. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00992901.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
286	ICTRP. Study Looking at Cardiovascular Effects of Exenatide, Its Blood Pressure Lowering Effect and Its Mechanisms - NCT01046721; ; A/6/2009-exenatide-CVS. University of Nottingham. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046721.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
287	ICTRP. Exenatide (Byetta ®) Regulation of Intestinal and Hepatic Lipoprotein Particle Production in Humans - NCT01056549; ; REB 09-0428-B. University Health Network, Toronto. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056549.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
288	ICTRP. Exenatide and Basal Insulins Use in the Real Setting: an Observational Study in Patients With Type 2 Diabetes - NCT01060059; ; H8O-IT-B014. AstraZeneca. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060059.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
289	ICTRP. Effects of Exenatide on Hypothalamic Obesity - NCT01061775; ; 0903-028. Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01061775.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
290	ICTRP. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01064687; ; H9X-MC-GBDA. Eli Lilly and Company. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064687.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
291	ICTRP. A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents - NCT01077323; ; BCA406. AstraZeneca. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01077323.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
292	ICTRP. Continuous Glucose Monitoring Evaluation of Exenatide Twice Daily Versus Insulin Glargine - NCT01089569; ; 03951-10-C. Park Nicollet Institute. Stand: 19.2.2015. Adresse:	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089569.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
293	ICTRP. A Study to Examine the Efficacy, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Exenatide Once Monthly Suspension - NCT01104701; ; BCB111. Bristol-Myers Squibb. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104701.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
294	ICTRP. Impact of Exenatide on Sleep in Type 2 Diabetes - NCT01136798; ; 09-291-B. University of Chicago. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136798.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
295	ICTRP. Effect of Different Interventions on Glycemic Control and ß-cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients - NCT01147627; ; IIT-201007-WJP. Sun Yat-sen University. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147627.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
296	ICTRP. Study to Evaluate Safety and PK/PD of DA-3091 in Healthy Male Subjects - NCT01156779; ; DA3091_DM_I. Dong-A ST Co., Ltd.. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156779.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
297	ICTRP. The Study of Exenatide Action on Vessel Function in Type 2 Diabetes and Prediabetes - NCT01181986; ; 1-10-CT-31. Carl T. Hayden VA Medical Center. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181986.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
298	ICTRP. Dose-response Study of Exendin-9,39 on Glucose Metabolism - NCT01218633; ; 10-003435. Adrian Vella. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01218633.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
299	ICTRP. Observational Study on Efficacy and Safety of Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01226966; ; NN2211-3815. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01226966.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
300	ICTRP. Exenatide in Extreme Pediatric Obesity - NCT01237197; ; 1009M88952. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237197.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
301	ICTRP. The Impact of Food on Blood Sugar in People With Type 2 Diabetes - NCT01237314; ; 04037-10-C. Park Nicollet Institute. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237314.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
302	ICTRP. A Pilot Clinical Trial of Exendin-4 in Alzheimer's Disease - NCT01255163; ; 10-AG-0423. National Institute on Aging (NIA).	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01255163.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
303	ICTRP. Closed Loop System With Pramlintide Versus Exenatide - NCT01269008; ; 2010 -434. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269008.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
304	ICTRP. A Safety Study to Assess the Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Exenatide Concentrations on QT Interval in Healthy Subjects - NCT01297062; ; BCB112. AstraZeneca. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01297062.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
305	ICTRP. GLP Analogs for Diabetes in Wolfram Syndrome Patients - NCT01302327; ; wolfram-HMO-CTIL. Hadassah Medical Organization. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302327.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
306	ICTRP. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects - NCT01319240; 2010-021190-36; NN9068-3871. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319240.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
307	ICTRP. Glucagon-like Peptide 1 Agonist Exenatide for Improved Glucose Control and Cardiac Function in Diabetic Patients With Aortocoronary Bypass - NCT01373216; ; H8O-CY-O027. Charles University, Czech Republic. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01373216.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
308	ICTRP. Evaluating the Safety and Effectiveness of Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01403025; ; NN2211-3772. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403025.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
309	ICTRP. Impact of Exenatide on Sleep Duration - NCT01416649; ; 10-051-A. University of Chicago. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01416649.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
310	ICTRP. Effects of Exenatide on Overweight Adolescents With Prader-Willi Syndrome - NCT01444898; ; CCI 11-00227. Children's Hospital Los Angeles. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01444898.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
311	ICTRP. The Role of Endogenous Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) - NCT01449019; ; DPI. Ludwig-Maximilians - University of Munich. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449019.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
312	ICTRP. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics,Pharmacodynamics Study of LAPS-Exendin in Subjects of Type 2 Diabetes Mellitus -	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01452451; ; HM-EXC-202. Hanmi Pharmaceutical Company Limited. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452451.Aufgerufen am: 16.07.2015.	kurz
313	ICTRP. Additional GLP-1 Analogue on CSII Treatment for Poorly Controlled Type 2 Diabetic Patients - NCT01473147; ; CMRPG3A0911. Chang Gung Memorial Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01473147.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
314	ICTRP. Liraglutide or Insulin in Real Life Usage in Patients With Diabetes Mellitus Type 2 - NCT01484262; ; NN2211-3962. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484262.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
315	ICTRP. Effects of the GLP-1 Exenatide on Satiety in Lean and Obese Women - NCT01501084; ; 11-002316. University of California, Los Angeles. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01501084.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
316	ICTRP. Effect of Liraglutide on Absorption of Paracetamol in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01517555; ; NN2211-1698. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517555.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
317	ICTRP. The Effect of Liraglutide Adjunct to Insulin on Glucagon Response to Hypoglycaemia in Subjects With Type 1 Diabetes - NCT01536665; 2011-004240-2; NN9211-3953. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536665.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
318	ICTRP. Pharmacology of Exenatide in Pediatric Sepsis - NCT01573806; ; PEPS-SCH-001. Seattle Children's Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01573806.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
319	ICTRP. DIabetes REsearCh on Patient sTratification (DIRECT): GLP-1R Agonists - NCT01575301; ; 2011DIRECT01 (GLP). Evan Pearson. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575301.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
320	ICTRP. The Importance of GLP-1 in Post RYGB Improvement in Glycaemic Control Type 2 Diabetic Subjects - NCT01579981; ; H-A-2008-080-31742. Hvidovre University Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579981.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
321	ICTRP. Myocardial Protection of Exenatide in AMI - NCT01580514; ; KHMC-2012001. Kyunghee University Medical Center. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01580514.Au	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	fgerufen am: 16.07.2015.	
322	ICTRP. Effect of Exenatide on Brain, Adipose Tissue, Pancreas, and Liver Function - NCT01588418; ; 233-GAS-08. The University of Texas Health Science Center at San Antonio. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588418.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
323	ICTRP. GLP-1 Analogue Treatment in Uncontrolled Type 1 Diabetic Patients - NCT01592279; ; 597-11. Hadassah Medical Organization. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592279.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
324	ICTRP. Impact of Liraglutide on Sensory Perception, Sensory Specific Satiety, Liking and Wanting in Type 2 Diabetic Patients - NCT01599338; 2010-022618-19; A100991-10. Centre Hospitalier Universitaire Dijon. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599338.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
325	ICTRP. Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01652729; ; MB001-004. Bristol-Myers Squibb. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
326	ICTRP. Phase 2b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the PD Response and Safety of Three Dose Levels of Glymera Injection Following 20 Weeks of Weekly SC Dosing in Adults With T2DM - NCT01658501; ; PB1023-PT-CL-0004. PhaseBio Pharmaceuticals Inc.. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658501.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
327	ICTRP. Roflumilast Plus Alogliptin Proof-of-Mechanism Study in Type2 Diabetes - NCT01664624; ; ROF-T2D_107. Takeda. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664624.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
328	ICTRP. Ghrelin Effect on Beta Cell Function in Health and Disease - NCT01729299; ; 12070904. David Dalessio. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729299.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
329	ICTRP. Effect of GLP-1 on Postprandial Lipid Metabolism - NCT01760772; ; 12-09-20-01. David Dalessio. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760772.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
330	ICTRP. Effects of Exenatide on Obesity and/or Diabetes Mellitus Due to Hypothalamic Damage - NCT01783717; ; 2012-217. Huashan Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783717.Au	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	fgerufen am: 16.07.2015.	
331	ICTRP. Pilot Study of Bydureon to Treat Diabetes in HIV-infected Adults - NCT01791465; ; P30AI054999;121342. Vanderbilt University. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791465.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
332	ICTRP. Incretin Regulation of Insulin Secretion in Monogenic Diabetes - NCT01795144; ; 12-1517. University of Chicago. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01795144.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
333	ICTRP. Open Label, 4 Week Study of ITCA 650 in Adults With Type 2 Diabetes - NCT01798264; ; ITCA 650-CLP-01. Intarcia Therapeutics. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01798264.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
334	ICTRP. Glucagon-like Peptide 1, Glucose Metabolism and Gastric Bypass - NCT01803451; ; 05-09-28-01. University of Cincinnati. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803451.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
335	ICTRP. Exenatide on GI Motor Function and Permeability in Short Bowel Syndrome - NCT01818648; ; 12-008505. Mayo Clinic. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818648.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
336	ICTRP. A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine on Postprandial Glucagon in Subjects With Type 2 Diabetes. - NCT01843127; ; GS-US-259-0165. Gilead Sciences. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843127.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
337	ICTRP. The Contribution of Incretin Hormones to the Amelioration of Glucose Metabolism After Roux-en-Y Gastric Bypass - NCT01843855; ; R01DK082396;UL1RR024150;11-000161. Adrian Vella. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843855.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
338	ICTRP. The Contribution of Incretin Hormones to Post-prandial Glucose Metabolism After Roux-en-Y Gastric Bypass - NCT01843881; ; R01DK082396;UL1RR024150;11-007667. Adrian Vella. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843881.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
339	ICTRP. Study of the Acute Metabolic Effect of Exenatide in Type 1 Diabetes - NCT01855490; ; 1201009520. Yale University. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855490.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
340	ICTRP. Feasibility Study of Exenatide by Continuous Subcutaneous Infusion - NCT01857895; ; 200016. GlaxoSmithKline. Stand: 19.2.2015. Adresse:	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857895.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
341	ICTRP. Intestinal Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) and the Physiological Role in Eating in Humans - NCT01900340; ; EKBB 25/11. University Hospital, Basel, Switzerland. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900340.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
342	ICTRP. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects - NCT01916174; 2012-005468-93; NN9068-4026. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916174.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
343	ICTRP. The Role of Endogenous GLP-1 (Glycolipoprotein) in Regulating Glucose Stimulated Brain Activity - NCT01918566; ; EKBB 298/12. University Hospital, Basel, Switzerland. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918566.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
344	ICTRP. A Phase II Trial to Examine the Effect of Subcutaneous Exenatide (Bydureon®) on Glucose Control in Patients With Type I Diabetes - NCT01928329; ; HIC1307012371. Yale University. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928329.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
345	ICTRP. Effect of Exenatide on Liver and Heart Fat and Inflammation - NCT01951651; ; H-26030. Baylor College of Medicine. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951651.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
346	ICTRP. Exenatide for Stress Hyperglycemia - NCT01969149; ; API/2009/10. Centre Hospitalier Universitaire de Besancon. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969149.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
347	ICTRP. GLP-1's Effect on Cardiac Parameters and Mesenteric Blood Flow - NCT01988545; ; 2013.GLP-1. University Hospital Koge. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988545.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
348	ICTRP. Perioperative Insulin, GIK or GLP-1 Treatment in Diabetes Mellitus - NCT02036372; ; NL 41467.018.12. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036372.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
349	ICTRP. Effect of GLP-1 Receptor (GLP-1R) Agonists on Cardiac Function and on Epicardial Adipose Tissue (EAT) Volume and on Myocardial TG Content in Obese Diabetics - NCT02042664; 2010 - 022792-57; 2010-14. Assistance Publique Hopitaux De Marseille.	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042664.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
350	ICTRP. A Phase 1b Study of LAPS-Exendin in Subjects of Type 2 Diabetes Mellitus - NCT02059564; ; HM-EXC-102. Hanmi Pharmaceutical Company Limited. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059564.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
351	ICTRP. Effect of LAPS-Exendin on Body Weight in Obese Population - NCT02075281; 2013-004251-21-DE; HM-EXC-205. Hanmi Pharmaceutical Company Limited. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075281.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
352	ICTRP. Post-Marketing Surveillance Study: 12 To 24 Weeks Study On The Treatment Emergent Adverse Events In Patients With Type 2 Diabetes Taking Exenatide In Korea - NCT02090673; ; MB001-078. Bristol-Myers Squibb. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090673.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
353	ICTRP. Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes - NCT02092597; ; HEALTH-282521-CUNI. Charles University, Czech Republic. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092597.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
354	ICTRP. Effects of GLP-1 Receptor Agonist on Fat Redistribution and Inflammatory Status - NCT02118376; ; GLP-1. Shanghai 10th People's Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02118376.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
355	ICTRP. A Dose-response of the Effects of Exendin-9,39 on GI Symptoms and Food Intake - NCT02128581; ; R01DK082396;UL1RR024150;14-002150. Mayo Clinic. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128581.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
356	ICTRP. Effects of Liraglutide on Hippocampal Structure and Function in Aging Adults With Prediabetes - NCT02140983; ; . Stanford University. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02140983.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
357	ICTRP. GLP-1 Agonism Stimulates Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Obesity Men - NCT02170324; ; 2014Wze091. Xiang Guang-da. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170324.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
358	ICTRP. Gastrointestinal Sensorimotor Dysfunctions in Diabetes Mellitus - NCT02170870; ; 14-002098. Mayo Clinic. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170870.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
359	ICTRP. Study of Immune Cells in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Liraglutide - NCT02201550; ; H-2-2012-148-KLB. Hvidovre University Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201550.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
360	ICTRP. Study to Evaluate Pharmacokinetics of ITCA 650 in Subjects With Renal Impairment Compared to Normal Subjects - NCT02320045; ; ITCA 650 CLP-109. Intarcia Therapeutics. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320045.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
361	ICTRP. Influence of Gut Hormones on Food Intake After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery - NCT02336659; ; MSV-14. Hvidovre University Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336659.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
362	ICTRP. Efficacy and Mechanism of Exenatide on Improving Heart Function in Type 2 Diabetes With Heart Failure Patients - NCT02344641; ; ISSEXEN0054. Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344641.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
363	ICTRP. Autoinjector Device Assessment Study - NCT02349802; ; D5554C00001. AstraZeneca. Stand: 19.2.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349802.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
364	ICTRP. Effect of Exenatide Monotherapy on Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00085969; ; 2993-120. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085969.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
365	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Using Thiazolidinediones or Thiazolidinediones and Metformin - NCT00099320; ; H8O-MC-GWAP. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099320.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
366	ICTRP. Study to Examine the Effect on Glucose Control and Safety/Tolerability of Exenatide Given Two Times a Day to Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00111540; ; 2993-119. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00111540.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
367	ICTRP. Effect of Exenatide on 24-Hour Blood Glucose Profile Compared With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes - NCT00241423; ; H8O-US-GWAW. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00241423.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
368	ICTRP. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics,	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Pharmacodynamics, and Tolerability of Exenatide in Adolescent Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT00254254; ; 2993-124. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254254.Aufgerufen am: 16.07.2015.	kurz
369	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylureas and Metformin - NCT00324363; ; H8O-MC-GWBA. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324363.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
370	ICTRP. Comparison of Exenatide Taken Before Lunch and Dinner With Before Breakfast and Dinner in Patients With Type 2 Diabetes - NCT00359879; ; H8O-CR-GWBH. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00359879.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
371	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide as Monotherapy - NCT00381342; ; H8O-MC-GWBJ. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00381342.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
372	ICTRP. A Study to Assess the Effect on Glucose Control and Safety and Tolerability of LY2148568 In Japanese Patients With Type 2 Diabetes - NCT00382239; ; H8O-JE-GWAV. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00382239.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
373	ICTRP. A Study by Scintigraphy to Evaluate the Effect of Exenatide on Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00517283; ; H8O-EW-GWAM. AstraZeneca. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517283.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
374	ICTRP. Effect of Exendin-(9-39) On Glucose Requirements To Maintain Euglycemia - NCT00835328; ; R56DK083670-02;2008-10-6256. Diva De Leon. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835328.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
375	ICTRP. Effect of Exenatide on Carotid Intima-media Thickness and the Biomarkers of Atherosclerosis Compared with Insulin in Patients with Type 2 Diabetes - ChiCTR-IPR-15006008; ; . Beijing Hospital, Ministry of Health. Stand: 2.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006008.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
376	ICTRP. Efficacy and safety of switching from TWIce-daily exenatide to oNce-weekly exenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus;Multicenter, Prospective, Single-arm trial - JPRN-UMIN000016390; ; . Nonprofit Organization Hokkaido Health-Science Institute. Stand: 3.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000016390.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
377	ICTRP. Study Examining Exenatide Long-Acting Release in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT00103935; ; 2993LAR-104. AstraZeneca. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103935.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
378	ICTRP. A Study to Examine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Exenatide Once Weekly in Japanese Patients With Type 2 Diabetes - NCT00612794; ; H8O-JE-GWBW. AstraZeneca. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612794.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
379	ICTRP. Post Marketing Surveillance Study of Byetta ™ (Exenatide) Use Among Filipino Patients - NCT00622323; ; H80-PH-B006. AstraZeneca. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00622323.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
380	ICTRP. Electrophysiological Effects of a Single 10 µg Dose of Exenatide on the 12-Lead Electrocardiogram QT Interval in Healthy Subjects - NCT00672399; ; H8O-EW-GWCI. AstraZeneca. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00672399.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
381	ICTRP. An Open-Label Study Examining the Long-Term Safety of Exenatide Given Twice Daily to Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01876849; ; H8O-MC-GWAN. AstraZeneca. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876849.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
382	ICTRP. A Study of the Safety and Effectiveness of LY3053102 in Participants With Type 2 Diabetes - NCT02020616; ; I6I-MC-LMRB;14515. Eli Lilly and Company. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020616.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
383	ICTRP. Effects of Victoza® (Liraglutide) Versus Lyxumia® (Lixisenatide) on Gastroesophageal Reflux, Gastric Emptying and Gastric Acid Secretion - NCT02231658; ; GI-Motil. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231658.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
384	ICTRP. Exenatide Once Weekly, Cardiovascular Risk and Type-2 Diabetes - NCT02380521; ; ESR-14-10139. University of Palermo. Stand: 9.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02380521.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
385	ICTRP. Effect of Exendin-(9-39) on Glycemic Control in Subjects With Congenital Hyperinsulinism - NCT00571324; ; R03DK078535-01;2007-1-5131. Diva De Leon. Stand: 23.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571324.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
386	ICTRP. Role of Glucagon-Like Peptide-1 in Postprandial Hypoglycemia - NCT01162499; ; 09-007372. Diva De Leon. Stand: 23.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01162499.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
387	ICTRP. Safety and Efficacy Study of Exenatide Once Weekly in Adolescents With Type 2 Diabetes - NCT01554618; ; D5551C00002. AstraZeneca. Stand: 23.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01554618.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
388	ICTRP. To Investigate the Blood Concentration of Liraglutide as Well as the Effects on Glucose and Insulin After 21 Days of Daily Subcutaneous Injections of Liraglutide or Placebo - NCT00761540; ; NN2211-3533. Novo Nordisk A/S. Stand: 30.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00761540.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
389	ICTRP. Examination of the Effects of Liraglutide on the Mode of Action of Insulin Detemir - NCT00873223; ; NN2211-3673. Novo Nordisk A/S. Stand: 30.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00873223.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
390	ICTRP. A Study to Evaluate ITCA 650 for the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients With High Baseline HbA1c - NCT01785771; ; ITCA 650-CLP-103-Sub-Study. Intarcia Therapeutics. Stand: 30.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785771.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
391	ICTRP. Trial of Exenatide for Parkinson's Disease - NCT01971242; 2013-003363-64; . University College, London. Stand: 30.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01971242.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
392	ICTRP. Short-Term Exenatide Therapy in Acute Ischaemic Stroke - A Randomised, Open-Label, Parallel-Group Study - ACTRN12614001189617; ; . Government body Northern Sydney Local Health District. Stand: 30.3.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001189617.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
393	ICTRP. Study of Comparison the Treatment Effect Between Gastric Bypass and Exenatide in Type 2 Diabetes - NCT01435980; ; . Wu Qinan. Stand: 7.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435980.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
394	ICTRP. Effect of Liraglutide on Pulsatile Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01507311; ; NN2211-1219. Novo Nordisk A/S. Stand: 7.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01507311.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
395	ICTRP. Comparison of Liraglutide Inhaled Into the Lungs Compared to Liraglutide Injected Under the Skin in Healthy Male Volunteers - NCT01511159; ; NN2211-1464. Novo Nordisk A/S. Stand: 7.4.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01511159.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
396	ICTRP. The Effect of Liraglutide on Dietary Lipid Induced Insulin Resistance in Humans - NCT02403284; ; . Phoenix VA Health Care System. Stand: 7.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403284.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
397	ICTRP. Effects of Exendin(9-39) on Gastroduodenal Motility - NCT00468091; ; . Ludwig-Maximilians - University of Munich. Stand: 13.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00468091.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
398	ICTRP. Weight Loss Study for Patients With Obesity Due to Craniopharyngioma or Other Brain Tumor - NCT01484873; ; . Vanderbilt University. Stand: 13.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484873.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
399	ICTRP. Cooperation of Insulin and GLP-1 on Myocardial Glucose Uptake - NCT01232946; ; 1105005578. Indiana University. Stand: 20.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232946.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
400	ICTRP. Effect of Exenatide in Obese Patients With Accelerated Gastric Emptying - NCT02160990; ; 14-002683 Exenatide. Mayo Clinic. Stand: 20.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160990.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
401	ICTRP. Exenatide Weekly Injections as an Adjunctive Treatment in Patients With Schizophrenia - NCT02417142; ; 13T-005. University of Massachusetts, Worcester. Stand: 20.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417142.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
402	ICTRP. Extended Release Exenatide Versus Placebo In Diabetic Patients With Type 4 Cardiorenal Syndrome - NCT02251431; ; D5551L00004. Baylor Research Institute. Stand: 28.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251431.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
403	ICTRP. Effect of Short-Term Intensive Insulin Sequential Exenatide Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients: the second year extended follow-up study - ChiCTR-IPR-15006298; ; . The first afilliated hospital of Xiamen University. Stand: 28.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006298.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
404	ICTRP. Long-term Insulin vs Liraglutide Effect on Beta-cell Function in Type 1 Diabetes with Residual Insulin Secretion-Extension Study - JPRN-UMIN000006990; ; . Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute. Stand: 28.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006990.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
405	ICTRP. Liraglutide Effect on Glucose Elevation and Nephropathy in Diabetes Study - JPRN-UMIN000008758; ; . Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. Stand: 28.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008758.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
406	ICTRP. Study of the clinical utility and safety in combination use of the GLI-1 analogue and Insulin degludec in type 2 diabetic patients. - JPRN-UMIN000016966; ; . Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine. Stand: 28.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016966.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
407	ICTRP. The examination of effects of adding on Tofogliflozin or not to add for type 2 diabetes controlled insufficiently by long-acting insulin glargine once daily with DPP-4 inhibitor or GLP-1 analog liraglutide with oral anti-diabetic agents (multicenter study) - JPRN-UMIN000016969; ; . Toho University School of Medicine, Division of diabetes, metabolism and endocrinology. Stand: 28.4.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016969.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
408	ICTRP. Safety of Exenatide Once Weekly in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Thiazolidinedione Alone or Thiazolidinedione in Combination With Metformin - NCT00753896; ; H8O-MC-GWDC. AstraZeneca. Stand: 4.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00753896.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
409	ICTRP. Effect of DPP4 Inhibition on Growth Hormone Secretion - NCT01701973; ; . Vanderbilt University. Stand: 4.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701973.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
410	ICTRP. Novel approaches to manage glucocorticoid-induced diabetes in hospital inpatients - ACTRN12615000333516; ; . Hospital Alfred Hospital. Stand: 4.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000333516.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
411	ICTRP. A Study to Assess the Effects of Exenatide on Insulin Secretion Rates Using a Graded Infusion of Intravenous Glucose (0000-099)(COMPLETED) - NCT01021527; ; . Merck Sharp & Dohme Corp.. Stand: 11.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01021527.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
412	ICTRP. New Imaging Procedure for the Localisation of Insulinoma and Transplanted Islet Cells - NCT02127541; ; EKBB 163/12. University Hospital, Basel, Switzerland. Stand: 11.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127541.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
413	ICTRP. Observation of the effect and safety of exenatide on hepatic biomarkers in elderly patients with type 2 diabetes complicated nonalcoholic fatty liver disease - ChiCTR-IPC-15006339; ; . Metabolic Disease Hospital of Tianjin Medical University. Stand:	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	12.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPC-15006339.Aufgerufen am: 16.07.2015.	
414	ICTRP. Pharmacological Postconditioning to Reduce Infarct Size Following Primary PCI - NCT00835848; ; KF 01 326257 b. Rigshospitalet, Denmark. Stand: 25.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835848.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
415	ICTRP. COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction: The COMBAT-MI Trial - NCT02404376; ; COMBAT-MI. Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. Stand: 25.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404376.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
416	ICTRP. Impact of Perioperative Exenatide Infusion on Quality of Life in Cardiac Surgery Patients - NCT02432976; ; 09/503. Centre Hospitalier Universitaire de Besancon. Stand: 25.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432976.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
417	ICTRP. GLP-1 Analogs for Neuroprotection After Cardiac Arrest - NCT02442791; ; 2013-TTMPharma-001. Jesper Kjaergaard. Stand: 25.5.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442791.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
418	ICTRP. Impact of Exenatide on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes - NCT01364584; ; 10-0438. University of Colorado, Denver. Stand: 1.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364584.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
419	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide Injection in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01406717; ; CLR_10_33. Sun Pharmaceutical Industries Limited. Stand: 1.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01406717.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
420	ICTRP. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Suspension in Subjects With Type 2 Diabetes - NCT01652716; ; MB001-003. AstraZeneca. Stand: 1.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652716.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
421	ICTRP. Exenatide for the Treatment of Weight Gain Associated With Olanzapine in Obese Adults - NCT00845507; ; Exenatide. University of Cincinnati. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00845507.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
422	ICTRP. Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL): A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01144338; ; MB001-002. AstraZeneca. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01144338.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
423	ICTRP. The Effects of Physical Training and GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Treatment in Patients With Type 2 Diabetes - NCT01455441; ; 60 - TrainIncretin. Tina Vilsboll. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455441.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E3a bzw. E3b nicht erfüllt: Falsche Vergleichstherapie
424	ICTRP. Weight Loss With Exenatide Treatment - NCT01590433; ; 2011P-000310. Eleftheria Maratos-Flier. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590433.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
425	ICTRP. Exenatide for Myocardial Protection During Reperfusion Study - NCT01938235; ; MB001-001. University Health Network, Toronto. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938235.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
426	ICTRP. Intravenous Exenatide in Patients With Acute Brain Injury - NCT02058940; ; . University of North Carolina, Chapel Hill. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058940.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
427	ICTRP. To Evaluate the Effect of Liraglutide on Ambulatory Blood Pressure-A Pilot Study - NCT02299388; ; 523963-1. Tulane University Health Sciences Center. Stand: 8.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299388.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
428	ICTRP. A randomized, double-blinded, postive-controlled, multicentered, 16-week study, assessing the effecacy and safeness of exenatide in type 2 diabetes with metformin/secretagogues alone or both - ChiCTR-IPR-15006558; ; . Peking University Third Hospital. Stand: 15.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006558.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
429	ICTRP. Comparison of glycaemic control and beta-cell function among newly diagnosed type 2 diabetic patients treated with exenatide, insulin or rosiglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial - ChiCTR-TRC-10000879; ; . The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. Stand: 15.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000879.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
430	ICTRP. Effects of Exendin-4(GLP-1 receptor activator) on pancreatic B cell function and serum inflammatin factor in fat type 2 diabetes mellitus. - ChiCTR-TNC-10000874; ; . Shengjing Hospital of China Medical University. Stand: 15.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TNC-10000874.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
431	ICTRP. Safety and Efficacy of Exenatide as Monotherapy and Adjunctive Therapy to Oral Antidiabetic Agents in Adolescents With Type 2 Diabetes - NCT00658021; ; D5550C00002. AstraZeneca. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658021NCT00658021.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
432	ICTRP. Effect of Exendin-(9-39) on Fasting Adaptation and Protein Sensitivity - NCT00897676; ; . Diva De Leon. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897676.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
433	ICTRP. Durability of Combination Therapy With Exenatide/Pioglitazone/Metformin vs. Conventional Therapy in New Onset T2DM - NCT01107717; ; DTT20080456H. The University of Texas Health Science Center at San Antonio. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107717.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
434	ICTRP. The Role of GLP-1 in Satiety Perception in Humans - NCT01152333; ; 1 R03 DK083502-01A1;37919-D. University of Washington. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01152333.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
435	ICTRP. The Effect of GLP-1 Receptor Activation on Central Reward and Satiety in Obesity and Diabetes - NCT01281228; 2010-023635-42; DC2010Exbrain001. VU University Medical Center. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01281228.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E5 nicht erfüllt: keine RCT
436	ICTRP. Specific Clinical Experience Investigation for Long-term Use of Exenatide (Byetta Subcutaneous Injection) - NCT01817569; ; D5550C00001. AstraZeneca. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817569.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
437	ICTRP. Etiology, Assessment and Treatment of Post-gastric Bypass Severe Hypoglycemia - NCT01865760; ; 1-16-02-138-13. University of Aarhus. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865760.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
438	ICTRP. Effects of Antidiabetic Medications on the Postprandial State in Prediabetes - NCT02104739; ; HSC-MS-13-0791. The University of Texas Health Science Center, Houston. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104739.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
439	ICTRP. Phase 3 28 Week Study and 24 Week Extension to Evaluate Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly and Dapagliflozin Versus Exenatide and Dapagliflozin Matching Placebo - NCT02229396; 2014-003503-29; D5553C00003. AstraZeneca. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229396.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
440	ICTRP. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Use With Liraglutide (Victoza®) - NCT02321878; ; NN2211-4175. Novo Nordisk A/S. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321878.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
441	ICTRP. Treatment of clozapine associated obesity and diabetes with	E1 nicht erfüllt: Falsche

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	exenatide in people with schizophrenia - ACTRN12615000524594; ; . University The University of Queensland. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000524594.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Patientenpopulation
442	ICTRP. Treatment of the very insulin resistant obese patient with type 2 diabetes - PACTR201308000617367; ; H8O-SZ-O028. Dr LA Distiller. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201308000617367.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
443	ICTRP. The examination of effects of switching to GLP-1 analog liraglutide or adding on insulin glargine once daily for type 2 diabetes controlled insufficiently by DPP-4 inhibitors and other oral anti-diabetic agents combination (multicenter study). - JPRN-UMIN000012224; ; . Toho University School of Medicine, Division of diabetes, metabolism and endocrinology. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012224.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
444	ICTRP. Efficacy and Safety of GLP-1 first therapy compared with Insulin GLP-1 relay therapy in type 2 diabetes with inadequate glucose control: a randomized, open-label, multicenter parallel-group study - JPRN-UMIN000014140; ; . Kanazawa university Department of Disease Control and Homeostasis. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014140.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
445	ICTRP. Combined use of long-acting insulin analogue, GLP-1 receptor agonist, and sulfonylurea in type 2 diabetes - JPRN-UMIN000017912; ; . Shiraiwa Medical Clinic. Stand: 29.6.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017912.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
446	ICTRP. Changes in Bone Turnover With Exposure to a GLP-1 Receptor Agonist - NCT01381926; ; F100929001. University of Alabama at Birmingham. Stand: 6.7.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381926.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
447	ICTRP. Liraglutide Versus Insulin Mono-therapy in the Closed Loop Setting - NCT01755416; ; 2012-503. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University. Stand: 6.7.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755416.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
448	ICTRP. Investigating the Safety Profile of Liraglutide Under Normal Conditions of Use in Korean Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - NCT01821846; ; NN2211-3929. Novo Nordisk A/S. Stand: 6.7.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01821846.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
449	ICTRP. GLP-1 Agonism for Blocking Cocaine Euphoria and Self-Administration - NCT02302976; ; 1409014655. Yale University. Stand: 6.7.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302976.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen
450	ICTRP. Liraglutide as Add on Therapy on Metformin in Women With	E1 nicht erfüllt: Falsche

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Polycystic Ovary Syndrome - NCT02483299; ; LIRA COMBI. University Medical Centre Ljubljana. Stand: 6.7.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02483299.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Patientenpopulation
451	ICTRP. Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with comorbidities A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-centre, multinational trial with stratification of subject to either 56 or 160 weeks of treatment based on pre-diabetes status at randomisation - SCALE™ – Obesity and Pre-diabetes - ; 2008-001049-24-IE; NN8022-1839. Novo Nordisk A/S. Stand: 10.7.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001049-24.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E1 nicht erfüllt: Falsche Patientenpopulation
452	ICTRP. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of liraglutide in obese adolescent subjects aged 12 to 17 years - ; 2012-000038-20-DE; NN8022-3967. Novo Nordisk A/S. Stand: 10.7.2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000038-20.Aufgerufen am: 16.07.2015.	E6 nicht erfüllt: Studiendauer zu kurz
453	ICTRP. A 16 weeks study to assess effects (how safe and effective) of HM11260c (new medicine) on blood sugar, the study will compare three dose of HM11260c against placebo (dummy drug). This study will take place in many centers across the world. Both the doctors and the patients will not know which patient is getting HM11260c at what strength or placebo. - NCT02081118; 2013-004250-13-DE; HM-EXC-204. Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd.. Stand: 10.7.2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081118.Aufgerufen am: 16.07.2015.	Studie noch nicht abgeschlossen

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 4-27 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 4-27 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

_____

_____

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

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

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☐ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht 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: