

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Albiglutid (Eperzan[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 C

Typ 2 Diabetes

*Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und
Sulfonylharnstoff*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 C.....	9
4.2 Methodik.....	12
4.2.1 Fragestellung.....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	18
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	22
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	22
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	23
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	25
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	26
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	29
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	33
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	36
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	41
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	44
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	45
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	45

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	45
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	45
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	46
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	46
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	48
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	49
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	49
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	49
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	50
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	52
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	52
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	53
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	53
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	54
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	54
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	55
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	55
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	55
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	55
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	56
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	56
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	57
4.7	Referenzliste.....	58
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		60
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		72
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		77
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		81
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		114
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen	9
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen	16
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	42
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	46
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	46
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	47
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	48
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	50
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	53
Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 4-25: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ClinicalTrials.gov	81
Tabelle 4-26: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – EU Clinical Trials Register	86
Tabelle 4-27: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ICTRP.....	88
Tabelle 4-28: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – PharmNet.Bund	104
Tabelle 4-29: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – GSK Clinical Study Register	105
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	115
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	118

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Albiglutid	35
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzw.	Beziehungsweise
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
etc.	Et cetera
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GLP	Glucagon-like Peptide
GSK	GlaxoSmithKline
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Met	Metformin
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
OAD	Orales Antidiabetikum
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Sulfonylharnstoff

SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZD	Thiazolidinedion
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

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 C

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Albiglutid (Eperzan®) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes dargestellt.

Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken

In diesem Modul 4 C erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anwendungsgebiet C):

Intervention: Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Datenquellen

Anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnte keine randomisierte kontrollierte Studie für Albiglutid in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien	
E1	Population Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die unter einer Therapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln, hier Metformin und Sulfonylharnstoff, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.
E2	Intervention

	Albiglutid gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation: 30 mg wöchentlich subkutan. Bei Bedarf Erhöhung der Dosis auf 50 mg wöchentlich. Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff: Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff
E3	Vergleichstherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
E4	Endpunkte Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC) • Kardiale Morbidität (MedDRA SOC) • Schlaganfälle (nicht tödlich; alle) [MACE] • Myokardinfarkte (nicht tödlich; alle) [MACE] • Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC) • HbA1c <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert ○ HbA1c Behandlungsziel <6,5%, <7,0% oder <7,5% • Therapieabbrüche • Gewichtveränderung vom Ausgangswert • Hyperglykämie-Notfälle • Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> ○ schwer ○ nicht schwer <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatisch ▪ bestätigt, ≤70 mg/dl ▪ bestätigt, ≤54 mg/dl ▪ symptomatisch, bestätigt, ≤70 mg/dl ▪ symptomatisch, bestätigt, ≤54 mg/dl • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Reaktionen an Injektionsstelle • Pankreatitis
E5	Studientyp RCTs
E6	Studiendauer ≥24 Wochen
E7	Publikationstyp Volltextpublikation, Studienbericht
Ausschlusskriterien	
A1	Duplikat

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

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Deshalb können keine Nachweise zum Zusatznutzen vorgelegt werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen keine Ergebnisse vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Folglich kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

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.

Im vorliegenden Dossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Albiglutid (Eperzan[®]) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes dargestellt.

Eperzan[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken

In Modul 4 C erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anwendungsgebiet C):

Intervention: Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Die Bewertung wird auf Grundlage der in der Indikation Typ 2 Diabetes patientenrelevanten Endpunkte (siehe 4.2.2) und anhand randomisierter kontrollierter Studien sowie mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin vorgenommen.

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.

Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Albiglutid)

Patientenpopulation

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, welche Patienten einschließen, die gemäß der Zulassung zur Behandlung mit Albiglutid in Frage kommen:

Eperzan[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet C (Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff) umfasst somit erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die unter einer Therapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln, hier Metformin und Sulfonylharnstoff, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Intervention

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, in denen Albiglutid gemäß den Empfehlungen der Fachinformation verabreicht wurde: 30 mg wöchentlich subkutan. In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens des Blutzuckers, konnte die Dosis auf 50 mg einmal pro Woche erhöht werden.

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet C erfolgt auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff.

Vergleichstherapie

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Albiglutid wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die Intervention wurde mit Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) verglichen.

Endpunkte

Zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele wurden folgende Endpunkte herangezogen (mindestens einer dieser Endpunkte musste in der Studie untersucht worden sein):

- Gesamtmortalität
- Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC)
- Kardiale Morbidität (MedDRA SOC)
- Schlaganfälle (nicht tödlich; alle) [MACE]
- Myokardinfarkte (nicht tödlich; alle) [MACE]
- Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC)
- HbA1c
 - Veränderung vom Ausgangswert
 - Behandlungsziel <6,5%, <7,0% oder <7,5%
- Therapieabbrüche
- Gewichtsveränderung vom Ausgangswert

- Hyperglykämie-Notfälle
- Hypoglykämien
 - schwer
 - nicht schwer,
 - symptomatisch
 - bestätigt, ≤ 70 mg/dl
 - bestätigt, ≤ 54 mg/dl
 - symptomatisch, bestätigt, ≤ 70 mg/dl
 - symptomatisch, bestätigt, ≤ 54 mg/dl
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Reaktionen an Injektionsstelle (als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
- Pankreatitis (als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)

Studientyp

Sofern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, sind sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Daher liefern sie die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention (¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014; ²Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Da für die oben genannten Endpunkte eine Bewertung im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar ist, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur RCTs berücksichtigt.

Unberücksichtigt blieben nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports, Comments, Letters und Editorial.

Studiendauer

Es wurden Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Dies entspricht einer Studiendauer, wie sie in bisher durchgeführten Nutzenbewertungen für langfristige Behandlungen im Indikationsgebiet Typ 2 Diabetes als ausreichend erachtet wurde (³Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009; ⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010). Die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) empfiehlt für konfirmatorische Studien ebenfalls eine Mindestdauer von 16 Wochen für die Dosis-Erhaltungsphase zusätzlich zu einer anfänglichen Titrierungsphase von 2-4 Wochen (⁵European Medicines Agency (EMA) 2012).

Publikationstyp

Es werden nur Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen, damit eine vollständige Darstellung der Ergebnisse und die Bewertung der Studienergebnisse gewährleistet sind.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien	
E1	<p>Population Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die unter einer Therapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln, hier Metformin und Sulfonylharnstoff, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.</p>
E2	<p>Intervention Albiglutid gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation: 30 mg wöchentlich subkutan. Bei Bedarf Erhöhung der Dosis auf 50 mg wöchentlich. Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff: Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff</p>
E3	<p>Vergleichstherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p>
E4	<p>Endpunkte Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC) • Kardiale Morbidität (MedDRA SOC) • Schlaganfälle (nicht tödlich; alle) [MACE] • Myokardinfarkte (nicht tödlich; alle) [MACE] • Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC) • HbA1c <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert ○ HbA1c Behandlungsziel <6,5%, <7,0% oder <7,5% • Therapieabbrüche • Gewichtveränderung vom Ausgangswert • Hyperglykämie-Notfälle • Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> ○ schwer ○ nicht schwer <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatisch ▪ bestätigt, ≤70 mg/dl ▪ bestätigt, ≤54 mg/dl ▪ symptomatisch, bestätigt, ≤70 mg/dl ▪ symptomatisch, bestätigt, ≤54 mg/dl • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Reaktionen an Injektionsstelle • Pankreatitis

E5	Studientyp RCTs
E6	Studiendauer ≥24 Wochen
E7	Publikationstyp Volltextpublikation, Studienbericht
Ausschlusskriterien	
A1	Duplikat

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.

Am 25.06.2014 wurde für das vorliegende Dossier eine systematische, bibliografische Literaturrecherche auf der Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Genutzt wurden die Datenbanken Medline, EMBASE, EMBASE Alert, sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Die Suchstrategie wurde für jede der Datenbanken individuell angepasst. Hinsichtlich Sprache und Zeit wurden keine Einschränkungen vorgenommen. In der Datenbank EMBASE wurde der validierte Filter nach Wong 2006 (⁶Wong et al. 2006) eingesetzt, um den Studientyp auf randomisierte, kontrollierte Studien zu begrenzen. In den Datenbanken Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials und in EMBASE Alert wurde auf die Verwendung eines Filters zur Einschränkung hinsichtlich des Studientyps verzichtet.

Am 21.07.2014 wurde eine Aktualisierung der durchgeführten Recherche vorgenommen. Dabei wurde der Datenbestand der einzelnen Datenbanken auf die seit der vorangegangenen Recherche hinzugekommenen Dokumente beschränkt. Die Suchstrategien wurden beibehalten. Es wurden auch hier keine Beschränkungen hinsichtlich Sprache und Publikationsjahr vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten

vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

Vom 22.-31.07.2014 wurde in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern eine Suche nach laufenden, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
URL: <http://clinicaltrials.gov/>
- EU Clinical Trials Register
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>

- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
- GSK Clinical Study Register
URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>

Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Suchen sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Der gesamte Selektionsprozess wurde anhand der in Kapitel 4.2.2 prädefinierten Kriterien durchgeführt.

Zunächst wurden die aus der bibliografischen Literaturrecherche resultierenden Titel und Abstracts nach den zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um jene auszuschließen, die für die Fragestellung eindeutig nicht relevant sind. Anhand der Volltexte wurde in einem zweiten Schritt für die verbleibenden, potenziell relevanten Publikationen wiederum auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien die endgültige Auswahl getroffen.

Der Einschluss von Sekundärliteratur (systematische Reviews, Meta-Analysen, gepoolte Analysen und Reviews mit bibliografischer Suche in Datenbanken wie Medline) diente dazu, weitere potenziell relevante Primärstudien (RCTs) zu identifizieren.

Konferenzabstracts wurden erst nach Überprüfung auf Vorliegen eines Studienberichts oder einer Volltextpublikation zur Studie ausgeschlossen.

Die aus der Suche in Studienregistern resultierenden Treffer wurden anhand der Registereinträge auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden jeweils von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion oder durch Einbezug einer dritten Person 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.

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Deshalb können keine Nachweise zum Zusatznutzen vorgelegt werden und eine Bewertung des Verzerrungspotenzials konnte somit nicht durchgeführt werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Deshalb wird an dieser Stelle auf eine Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien verzichtet.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Folglich wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

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

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

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.

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Folglich wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Folglich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

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

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen¹².

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.*
- *Genauere 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.*

Für den Vergleich von Albiglutid in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. In einer durchgeführten Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Überprüfung der Machbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde keine Studie mit dem gesuchten Design (das im Folgenden näher beschrieben wird) gefunden, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können (⁷LASER Analytica 2013). Eine zusätzliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Humaninsulin (ohne Metformin) - hat der G-BA für den Fall einer Nichtwirksamkeit von Metformin vorgesehen (⁸Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Auch für diese Option liegt keine direkt vergleichende Studie vor und es wurde in einer entsprechenden Suche nach RCTs zur Überprüfung der Machbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs keine geeignete Studie gefunden, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können (⁹LASER Analytica 2014).

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

In diesen Machbarkeitsstudien (⁷LASER Analytica 2013; ⁹LASER Analytica 2014) wurden unter der Maßgabe eines adjustierten indirekten Vergleichs über genau einen Brückenkomparator (gemeinsamen Vergleichsarm) evaluiert, ob sich geeignete Studien finden lassen (eine komplexere Netzwerk-Metaanalyse wurde wegen häufig beobachteter Heterogenität in den Studienpopulationen von vornherein als ungeeignet ausgeschlossen). Ausgehend von den für Albiglutid verfügbaren Studien in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Anwendungsgebiet C (¹⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ¹¹GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ¹²GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ¹³GlaxoSmithKline (GSK) 2013), waren die möglichen gemeinsamen Vergleichsarme (Brückenkomparatoren) Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff und Metformin (HARMONY 5) und Insulin glargin plus Sulfonylharnstoff und Metformin (HARMONY 4, Studien-Subgruppe). Zusätzlich musste noch die Bedingung erfüllt sein, dass im gemeinsamen Vergleichsarm Patienten Pioglitazon oder Insulin glargin zusätzlich erhielten, nachdem eine Therapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff zu einer nicht ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt hatte. Im jeweils anderen Arm der gesuchten Studie musste die folgende Bedingung erfüllt sein: Die nicht mehr wirksame Therapie (aus Metformin und Sulfonylharnstoff) musste entweder durch Metformin und Humaninsulin oder nur durch Humaninsulin ersetzt worden sein. Die zu findenden Studien mussten also einen Add-on Arm (d.h. ein zusätzliches Medikament plus Metformin und Sulfonylharnstoff) mit einer Austauschtherapie (d.h. Ersatz durch (Metformin +) Humaninsulin) vergleichen.

Zum möglichen adjustierten indirekten Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff) konnte eine Studie mit einem solchen Design gefunden werden (¹⁴Janka et al. 2005; ¹⁵Sanofi Aventis 2008). HARMONY 4 verglich Albiglutid als Add-on zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (82% der Studienpopulation von HARMONY 4) mit Insulin glargin als Add-on zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (¹¹GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ¹²GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Die gesuchte Studie für den Vergleichsarm musste also Insulin glargin als Add-on zu einer nicht ausreichenden Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff mit Humaninsulin (mit oder ohne Metformin) als „Ersatztherapie“ für Sulfonylharnstoff (und ggf. Metformin) vergleichen. Die identifizierte Studie wurde 2005 veröffentlicht (LAPTOP-Studie) (¹⁴Janka et al. 2005; ¹⁵Sanofi Aventis 2008). Im Wesentlichen wegen nicht akzeptabler Heterogenität im gemeinsamen Vergleichsarm Insulin glargin (Änderung des HbA1c nach 24 Wochen in HARMONY 4: -0,84% versus in LAPTOP: -1,64%) wurde von einem adjustierten indirekten Vergleich abgesehen.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassung s-studie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GLP106073	nein	ja	abgeschlossen	Einzelndosis an Tag 1 und 8	Albiglutid (Kohorte 1: 9 mg; Kohorte 2: 16 mg; Kohorte 3: 32 mg), Placebo
GLP107724	nein	ja	abgeschlossen	Einzelndosis Tag 1	Albiglutid 16 mg oder Albiglutid 64 mg
GLP107865	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Albiglutid (Prozess 1) 15 mg wöchentlich für 4 Wochen, 30 mg wöchentlich für 4 Wochen; 50 mg jede 2. Woche für 4 Wochen (2 Dosen), 100 mg monatlich für 4 Wochen (Einzelndosis), Placebo
GLP108372	nein	ja	abgeschlossen	Einzelndosis	Albiglutid (Prozess 2) 50 mg, Placebo
GLP108486 (HARMONY 6)	ja	ja	abgeschlossen	1 Jahr	Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Insulin glargin (+ OADs), Insulin lispro + Insulin glargin (+ OADs)
GLP110125	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Albiglutid (Prozess 1) 4 mg wöchentlich; 15 mg wöchentlich; 30 mg wöchentlich; 15 mg jede 2. Woche; 30 mg jede 2. Woche; 50 mg jede 2. Woche; 50 mg alle 4 Wochen; 100 mg alle 4 Wochen; Exenatid, Placebo
GLP110932	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Albiglutid (Prozess 2)

Studie	Zulassung s-studie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					15 mg wöchentlich, 30 mg wöchentlich, 30 mg jede 2. Woche, Placebo
GLP112753 (HARMONY 3)	ja	ja	abgeschlossen	3 Jahre	Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met, Glimepirid + Met, Sitagliptin + Met, Placebo + Met
GLP112754 (HARMONY 4)	ja	ja	abgeschlossen	3 Jahre	Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met/Met + SH, Insulin glargin + Met/Met + SH
GLP112755 (HARMONY 1)	ja	ja	abgeschlossen	3 Jahre	Albiglutid 30 mg + TZD/TZD + Met, Placebo + TZD/TZD + Met
GLP112756 (HARMONY 2)	ja	ja	abgeschlossen	3 Jahre	Albiglutid 30 mg, Albiglutid 50 mg, Placebo
GLP112757 (HARMONY 5)	ja	ja	abgeschlossen	3 Jahre	Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met/SH, Pioglitazon + Met/SH, Placebo + Met/SH
GLP113121 (NCT01733758)	nein ²	ja	laufend	52 Wochen	Albiglutid 30 mg Albiglutid 50 mg Placebo Liraglutid 0,9 mg
GLP114130 (HARMONY 8)	ja	ja	abgeschlossen	1 Jahr	Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met/SH/TZD, Sitagliptin + Met/SH/TZD
GLP114179 (HARMONY 7)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Albiglutid (Auftitrierung von 30 auf 50 mg) + Met/SH/TZD, Liraglutid (Auftitrierung von

Studie	Zulassung s-studie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					0,6, dann 1,2 auf 1,8 mg) + Met/SH/TZD
GLP114856	nein	ja	abgeschlossen	17 Wochen	Albiglutid 30 mg (Prozess 2 und 3)
GLP116170 (NCT01777282)	nein ²	ja	laufend	52 Wochen	Albiglutid (30 mg, optionale Auftitrierung auf 50 mg) + SH Albiglutid (30 mg, optionale Auftitrierung auf 50 mg) + Biguanid Albiglutid (30 mg, optionale Auftitrierung auf 50 mg) + Glinide Albiglutid (30 mg, optionale Auftitrierung auf 50 mg) + TZD Albiglutid (30 mg, optionale Auftitrierung auf 50 mg) + alpha-glucosidase inhibitor
Met= Metformin; OAD=Orales Antidiabetikum; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion					
¹ Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Modul 5.3.5 des Zulassungsantrags enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.					
² Zulassungsstudie für Japan					

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

Der Studienstatus ist abgebildet zum 18.07.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GLP106073	Dosierung entspricht nicht der Zulassung (E2)
GLP107724	Dosierung entspricht nicht der Zulassung (E2)
GLP107865	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (4 Wochen) (E2, E3, E6)
GLP108372	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (Einzeldosis) (E2, E3, E6)
GLP108486 (HARMONY 6)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP110125	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (16 Wochen) (E2, E3, E6)
GLP110932	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (16 Wochen) (E2, E3, E6)
GLP112753 (HARMONY 3)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP112754 (HARMONY 4)	Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E3)
GLP112755 (HARMONY 1)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP112756 (HARMONY 2)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP112757 (HARMONY 5)	Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E3)
GLP113121 (NCT01733758)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3), keine Studienergebnisse vorliegend (laufende Studie)
GLP114130 (HARMONY 8)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP114179 (HARMONY 7)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP114856	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (17 Wochen) (E2, E3, E6)
GLP116170 (NCT01777282)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3), keine Studienergebnisse vorliegend (laufende Studie)
E=Einschlusskriterium	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

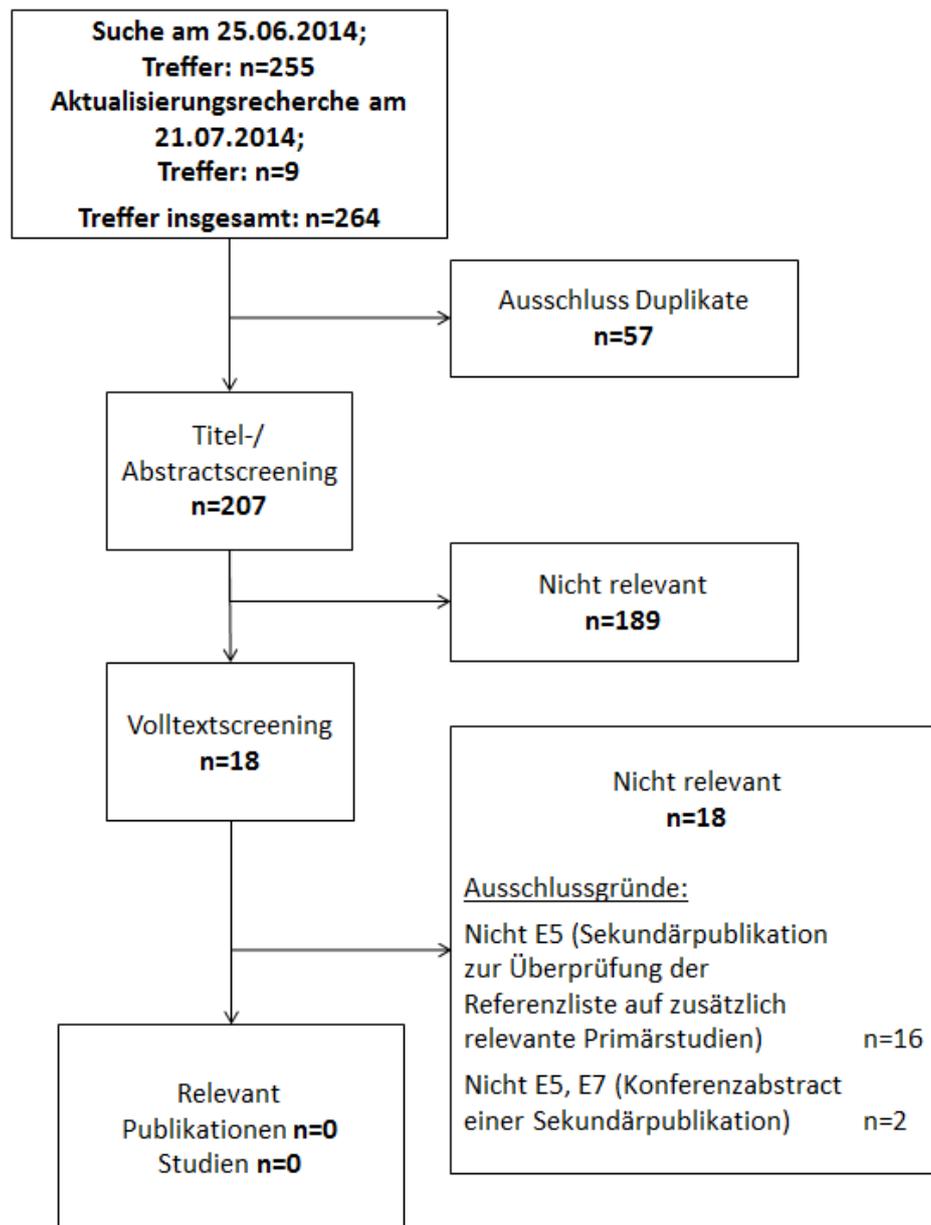


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Albiglutid

Eine systematische, bibliografische Literaturrecherche wurde am 25.06.2014 in den Datenbanken Medline, EMBASE, EMBASE Alert, sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Eine Aktualisierungsrecherche fand am 21.07.2014 statt.

Insgesamt wurden 264 Literaturstellen identifiziert: die erste Suche am 25.06.2014 ergab 255 Treffer, 9 Treffer wurden am 21.07.2014 in der Aktualisierungsrecherche gefunden. Von den 9 in der Aktualisierungsrecherche identifizierten Literaturstellen wurden 8 bereits in der ersten Suche am 25.06.2014 gefunden. Nach Duplikatentfernung (n=57) standen 207 Referenzen zum Review, von welchen 189 bereits auf Basis des Titel-/Abstractscreenings

ausgeschlossen wurden, da sie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Somit wurden insgesamt 18 Publikationen im Volltext gesichtet.

Darunter befanden sich 16 Sekundärpublikationen (Systematische Reviews, Meta-Analysen, gepoolte Analysen und Reviews mit bibliografischer Suche in Datenbanken wie Medline), die zur Überprüfung der Referenzlisten auf zusätzlich relevante Primärstudien (RCTs) zunächst eingeschlossen wurden. Bei der Durchsicht wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert, sodass alle 16 Sekundärpublikationen nach dem Volltextscreening ausgeschlossen wurden.

2 Publikationen waren Konferenzabstracts von Sekundärpublikationen und wurden ausgeschlossen, da zur Überprüfung auf zusätzlich relevante Primärstudien keine Referenzliste vorlag.

Somit wurde mithilfe der bibliografischen Literaturrecherche keine relevante Studie identifiziert.

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 4-3) 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 4-5: 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)
-				

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 4-5 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 Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern nach laufenden, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien wurde vom 22.-31.07.2014 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-6: 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						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
<p>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 4.1 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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 4-7: 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
-						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
-			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
-				

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

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-					

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 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-					

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 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
-	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Deshalb können keine Nachweise zum Zusatznutzen vorgelegt werden.

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.

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) vor. Folglich kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

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 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Zusatznutzen nicht belegbar.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses"
https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf (eingesehen am 7-7-2014)
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 28-11-2013, "Allgemeine Methoden Version 4.1"
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf (eingesehen am 7-7-2014)
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-2-2009, "Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03. Version 1.1"
https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1_1.pdf (eingesehen am 6-3-2014)
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 18-2-2010, "Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0"
https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf (eingesehen am 7-7-2014)
5. European Medicines Agency (EMA) 14-5-2012, "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (eingesehen am 7-7-2014)
6. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 2006, "Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE", *J.Med.Libr.Assoc.*, vol. 94, no. 4, pp. 451-455.
7. LASER Analytica 2013, *Literaturrecherche zur Machbarkeitsprüfung eines indirekten Vergleichs in der Dreifach-/Drittlinien-Therapie Teil I: zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin.*
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-054.*

9. LASER Analytica 2014, *Literaturrecherche zur Machbarkeitsprüfung eines indirekten Vergleichs in der Dreifach-/Drittlinien-Therapie Teil 2: zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin (ohne Metformin)*.
10. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 5. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*.
11. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 4. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*.
12. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 4. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report*.
13. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 5. A Randomized, Double-blind, Placebo - and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report*.
14. Janka, H. U., Plewe, G., Riddle, M. C., Kliebe-Frisch, C., Schweitzer, M. A., Yki-Jarvinen, H. 2005, "Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes", *Diabetes Care*, vol. 28, no. 2, pp. 254-259.
15. Sanofi Aventis 31-10-2008, "HOE901_4027 Summary"
http://en.sanofi.com/img/content/study/HOE901_4027_summary.pdf (eingesehen am 1-4-2014)

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Cochrane Central Register of Controlled Trials – Recherche am 25.06.2014**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	25.06.2014	
Zeitsegment:	1948-2014 (Letztes Update: 04.06.2014)	
Suchfilter:	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	780967
2	CT=DIABETES MELLITUS	3136
3	CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2	7741
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/CT	1676
5	NIDDM?/CT	7
6	(T2D OR T2DM)/CT	2
7	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/CT	7949
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/CT	9
9	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	1396
10	NIDDM/(TI; AB)	944
11	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	9505
12	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	1015
13	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?./.(TI; AB)	114
14	STABLE DIABET?/(TI; AB)	17
15	2 TO 14	14662
16	CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN	11
17	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	5
18	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	0
19	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
20	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	0
21	FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)	0
22	FT=ALBUGON/(TI; AB)	0
23	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	0
24	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	12
25	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	9
26	16 TO 25	18
27	15 AND 26	13

Cochrane Central Register of Controlled Trials – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	21.07.2014	
Zeitsegment:	1948-2014 (Letztes Update: 02.07.2014) Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) ¹⁸ : 04.06.2014 04:05 – 21.07.2014 06:27	
Suchfilter:	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR9319	-
2	CT=DIABETES MELLITUS	66
3	CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2	33
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/CT	80
5	NIDDM?/CT	0
6	(T2D OR T2DM)/CT	0
7	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/CT	33
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/CT	0
9	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	9
10	NIDDM/(TI; AB)	6
11	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	136
12	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	32
13	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?./ (TI; AB)	0
14	STABLE DIABET?/(TI; AB)	0
15	2 TO 14	200
16	CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN	0
17	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	0
18	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	0
19	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
20	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	0
21	FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)	0
22	FT=ALBUGON/(TI; AB)	0
23	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	0
24	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	0

¹⁸ Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

¹⁹ Eingegebenes Kommando: sbas CCTR93; RD>201406040404

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

25	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	1
26	16 TO 25	1
27	15 AND 26	1

Medline – Recherche am 25.06.2014

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	25.06.2014	
Zeitsegment:	1966-2014 (Letztes Update: 25.06.2014)	
Suchfilter:	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME66	21493476
2	CT=DIABETES MELLITUS	79431
3	CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2	83061
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	11810
5	NIDDM/(TI; AB)	6798
6	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	82520
7	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	11037
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./.(TI; AB)	2763
9	STABLE DIABET?/(TI; AB)	114
10	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT	17
11	NIDDM/UT	11
12	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT	2466
13	(T2D OR T2DM OR DM2 OR DM 2)/UT	185
14	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./UT	12
15	2 TO 14	191009
16	CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN	58
17	TE=ALBIGLUTIDE	16
18	CR=782500-75-8	0
19	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	40
20	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	1
21	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
22	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	2
23	(GSK 716155 OR GSK716155)/(TI; AB)	0
24	FT=ALBUGON/(TI; AB)	2
25	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	1

26	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	67
27	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	60
28	FT=ALBIGLUTID?/UT	2
29	FT=EPERZAN?/UT	0
30	FT=SYNCRIA?/UT	0
31	FT=TANZEUM?/UT	0
32	(GSK 716155 OR GSK716155)/UT	0
33	FT=ALBUGON/UT	0
34	ALBUMIN ?, GLP1/UT	0
35	ALBUMIN ?, GLP 1/UT	4
36	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/UT	5
37	16 TO 36	131
38	15 AND 37	80

Medline – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	21.07.2014	
Zeitsegment:	1966-2014 (Letztes Update: 21.07.2014) Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) ²⁰ :25.06.2014 01:42 21.07.2014 06:40	
Suchfilter:	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME6621	-
2	CT=DIABETES MELLITUS	301
3	CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2	578
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	19
5	NIDDM/(TI; AB)	9
6	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	2302
7	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	567
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./.(TI; AB)	32
9	STABLE DIABET?/(TI; AB)	2
10	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT	1

²⁰ Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

²¹ Eingegebenes Kommando: sbas ME66; RD>201406250141

11	NIDDM/UT	0
12	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT	353
13	(T2D OR T2DM OR DM2 OR DM 2)/UT	18
14	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./UT	1
15	2 TO 14	2846
16	CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN	0
17	TE=ALBIGLUTIDE	0
18	CR=782500-75-8	0
19	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	6
20	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	0
21	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
22	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	1
23	(GSK 716155 OR GSK716155)/(TI; AB)	0
24	FT=ALBUGON/(TI; AB)	0
25	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	0
26	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	0
27	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	0
28	FT=ALBIGLUTID?/UT	1
29	FT=EPERZAN?/UT	0
30	FT=SYNCRIA?/UT	0
31	FT=TANZEUM?/UT	0
32	(GSK 716155 OR GSK716155)/UT	0
33	FT=ALBUGON/UT	0
34	ALBUMIN ?, GLP1/UT	0
35	ALBUMIN ?, GLP 1/UT	1
36	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/UT	1
37	16 TO 36	7
38	15 AND 37	6

EMBASE - Recherche am 25.06.2014

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search
Datum der Suche:	25.06.2014
Zeitsegment:	1974-2013 (Letztes Update: 25.06.2014)
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (⁶ Wong et al. 2006) – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	24693714
2	CT=DIABETES MELLITUS	341349
3	CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES	142651
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	13730
5	NIDDM/(TI; AB)	7891
6	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	120090
7	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	20131
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)	3586
9	STABLE DIABET?/(TI; AB)	153
10	2 TO 9	476996
11	CT=ALBIGLUTIDE	301
12	TE=ALBIGLUTIDE	213
13	DN=ALBIGLUTID?	4
14	DN=EPERZAN?	1
15	DN=SYNCRIA?	21
16	DN=TANZEUM?	1
17	DN=GSK 716155	12
18	DN=ALBUGON?	14
19	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	84
20	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	0
21	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
22	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	1
23	FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)	0
24	FT=ALBUGON?/(TI; AB)	3
25	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	3
26	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	114
27	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	80
28	11 TO 27	419
29	10 AND 28	356
30	FT=RANDOM?/(TI; AB)	898137
31	FT=PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	329315
32	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	148756
33	30 TO 32	1107114
34	29 AND 33	157

EMBASE – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	21.07.2014	
Zeitsegment:	1974-2014 (Letztes Update: 21.07.2014) Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) ²² : 25.06.2014 03:45 – 21.07.2014 07:03	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (⁶ Wong et al. 2006) – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74 ²³	--
2	CT=DIABETES MELLITUS	2338
3	CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES	1170
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	15
5	NIDDM/(TI; AB)	4
6	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	1055
7	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	280
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)	8
9	STABLE DIABET?/(TI; AB)	0
10	2 TO 9	3444
11	CT=ALBIGLUTIDE	3
12	TE=ALBIGLUTIDE	3
13	DN=ALBIGLUTID?	0
14	DN=EPERZAN?	0
15	DN=SYNCRIA?	0
16	DN=TANZEUM?	0
17	DN=GSK 716155	0
18	DN=ALBUGON?	0
19	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	1
20	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	1
21	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
22	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	1
23	FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)	0

²² Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

²³ Eingegebenes Kommando: sbas EM74;RD>201406250344

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

24	FT=ALBUGON?/(TI; AB)	0
25	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	0
26	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	0
27	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	0
28	11 TO 27	3
29	10 AND 28	3
30	FT=RANDOM?/(TI; AB)	7589
31	FT=PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	1805
32	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	899
33	30 TO 32	8315
34	29 AND 33	2

EMBASE Alert – Recherche am 25.06.2014

Datenbankname	EMBASE Alert	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	25.06.2014	
Zeitsegment:	24.04. – 25.06.2014 (Letztes Update: 25.06.2014)	
Suchfilter:	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08	139381
2	UT=DIABETES	626
3	UT=DIABETES MELLITUS	377
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT	0
5	NIDDM?/UT	1
6	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT	476
7	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/UT	15
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/UT	1
9	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	11
10	NIDDM/(TI; AB)	4
11	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	1553
12	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	379
13	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?./ (TI; AB)	22
14	STABLE DIABET?/(TI; AB)	2
15	2 TO 14	2375
16	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	4

17	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	1
18	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
19	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	2
20	(GSK 716155 OR GSK716155)/(TI; AB)	0
21	FT=ALBUGON?/(TI; AB)	0
22	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	0
23	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	0
24	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	1
25	ALBIGLUTID?/UT	2
26	EPERZAN?/UT	0
27	SYNCRIA?/UT	0
28	TANZEUM?/UT	0
29	(GSK 716155 OR GSK716155)/UT	0
30	ALBUGON?/UT	0
31	ALBUMIN ?, GLP1/UT	0
32	ALBUMIN ?, GLP 1/UT	0
33	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/UT	0
34	16 TO 33	5
35	15 AND 34	5

EMBASE Alert – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

Datenbankname	EMBASE Alert	
Suchoberfläche:	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	21.07.2014	
Zeitsegment:	21.05. – 21.07.2014 (Letztes Update: 21.07.2014) Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) ²⁴ : 25.06.2014 01:04 – 21.07.2014 07:20	
Suchfilter:	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08 ²⁵	-
2	UT=DIABETES	187
3	UT=DIABETES MELLITUS	153
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT	2

²⁴ Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

²⁵ Eingegebenes Kommando: sbas EA08; RD>201406250103

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

5	NIDDM?/UT	0
6	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT	174
7	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/UT	2
8	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/UT	0
9	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)	8
10	NIDDM/(TI; AB)	4
11	((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)	594
12	(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)	168
13	(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)	2
14	STABLE DIABET?/(TI; AB)	0
15	2 TO 14	876
16	FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)	0
17	FT=EPERZAN?/(TI; AB)	0
18	FT=SYNCRIA?/(TI; AB)	0
19	FT=TANZEUM?/(TI; AB)	0
20	(GSK 716155 OR GSK716155)/(TI; AB)	0
21	FT=ALBUGON?/(TI; AB)	0
22	ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)	0
23	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	0
24	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)	0
25	ALBIGLUTID?/UT	0
26	EPERZAN?/UT	0
27	SYNCRIA?/UT	0
28	TANZEUM?/UT	0
29	(GSK 716155 OR GSK716155)/UT	0
30	ALBUGON?/UT	0
31	ALBUMIN ?, GLP1/UT	0
32	ALBUMIN ?, GLP 1/UT	0
33	ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/UT	0
34	16 TO 33	0
35	15 AND 34	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	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**ClinicalTrials.gov – Recherche am 22.07.2014**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	22.07.2014
Suchstrategie	Albiglutide OR Eperzan OR Syncria OR Tanzeum OR Albugon OR GSK716155 OR "GSK 716155"
Treffer	25

EU Clinical Trials Register – Recherche am 22.07.2014

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.07.2014
Suchstrategie	Albiglutide OR Eperzan OR Syncria OR Tanzeum OR Albugon OR GSK716155 OR "GSK 716155"
Treffer	8

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Recherche am 22.07.2014

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	22.07.2014
Suchstrategie A	?albiglutid? [Active Substance] oder ?albiglutid?[Product Name/Code] oder ?albiglutid? [Title] oder ?albiglutid? [Textfelder] oder 782500-75-8 [CAS-number])
Treffer A	3
Suchstrategie B1	?eperzan? [Active Substance] oder ?eperzan? [Product Name/Code] oder ?eperzan? [Title] oder ?eperzan? [Textfelder]
Treffer B1	0
Suchstrategie B2	?syncria? [Active Substance] oder ?syncria? [Product Name/Code] oder ?syncria? [Title] oder ?syncria? [Textfelder]
Treffer B2	0
Suchstrategie B3	?tanzeum? [Active Substance] oder ?tanzeum? [Product Name/Code] oder ?tanzeum? [Title] oder ?tanzeum? [Textfelder]
Treffer B3	0
Suchstrategie C	?albugon? [Active Substance] oder ?albugon? [Product Name/Code] oder ?albugon? [Title] oder ?albugon? [Textfelder])
Treffer C	0
Suchstrategie D1	?GSK716155? [Active Substance] oder ?GSK716155? [Product Name/Code] oder ?GSK716155? [Title] oder ?GSK716155? [Textfelder])
Treffer D1	2
Suchstrategie D2	?GSK 716155? [Active Substance] oder ?GSK 716155? [Product Name/Code] oder ?GSK 716155? [Title] oder ?GSK7 16155? [Textfelder])
Treffer D2	0
Suchstrategie D3	?GSK-716155? [Active Substance] oder ?GSK-716155? [Product Name/Code] oder ?GSK-716155? [Title]

	oder ?GSK-716155? [Textfelder])
Treffer D3	0
Treffer Gesamtzahl	Insgesamt 5 Treffer (mit 2 Duplikaten), 3 Treffer (ohne Duplikate)

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal – Recherche am 31.07.2014

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	31.07.2014
Suchstrategie A	albiglutid*
Treffer A	25 Studien (45 Datensätze)
Suchstrategie B	GSK716155 OR GSK 716155 OR GSK-716155
Treffer B	13 Studien (19 Datensätze)
Suchstrategie C	eperzan* OR syncria* OR tanzeum*
Treffer C	0 Studien (0 Datensätze)
Suchstrategie D	albugon*
Treffer D	0 Studien (0 Datensätze)
Treffer Gesamtzahl	38 Studien (64 Datensätze) (mit Duplikaten) 25 Studien (ohne Duplikate)

GSK Clinical Trials Register – Recherche am 22.07.2014

Studienregister	GSK Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche	22.07.2014
Kontrollrecherche	A-F [compound name] → albiglutide [compound name]
Treffer	31

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Ausschlussgrund: Sekundärpublikation ohne zusätzliche relevante Studien (n=16)**

- 1) Anderson SL, Trujillo JM. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *The Annals of pharmacotherapy* 2010;44(5):904-9.
- 2) Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical therapeutics* 2012;34(6):1247-58.
- 3) Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics* 2011;33(5):511-27.
- 4) Drab SR. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: Current status and future prospects. *Pharmacotherapy* 2010;30(6):609-24.
- 5) Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: Results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *American Journal of Hypertension* 2014;27(1):130-9.
- 6) Li W-X, Gou J-F, Tian J-H, Yan X, Yang L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 2010;71(4):211-38.
- 7) Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Diabetes* 2014;6(3):260-6.
- 8) Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Experimental diabetes research* 2011;2011.
- 9) Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Experimental diabetes research* 2012;2012:672658.
- 10) Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes research and clinical practice* 2014;103(2):269-75.
- 11) Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014;16(1):38-47.

- 12) Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: implications for treatment. *Clinical therapeutics* 2011;33(5):528-76.
- 13) Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders* 2010;10.
- 14) Sun F, Yu K, Wu S, Zhang Y, Yang Z, Shi L et al. Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: A pairwise and network meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2012;98(3):386-95.
- 15) Tzefos M, Harris K, Brackett A. Clinical efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 agonists in development for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *The Annals of pharmacotherapy* 2012;46(1):68-78.
- 16) Young MA, Wald JA, Matthews JE, Yang F, Reinhardt RR. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgraduate medicine* 2014;126(3):35-46.

Ausschlussgrund: Konferenzabstract einer Sekundärpublikation (n=2)

- 17) Pinelli NR, Hurren KM. Safety and efficacy of long acting glucagon like peptide-1 agonists compared to other incretin-based therapies in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes* 2011;60:619.
- 18) Sun F, Yu K, Wu S, Zhang Y, Yang Z, Ji L et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: A pairwise and network meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013;22:72-3.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-25: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ClinicalTrials.gov

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz	Einschluss- kriterium nicht erfüllt
1	NCT00518115 GLP110125	1) Out-Patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Taking no Diabetes Medication or Metformin Only [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518115 .	E2, E3, E6
2	NCT01777282 GLP116170	2) A Study to Determine the Long Term Safety and Efficacy of Albiglutide in Combination With Oral Monotherapy Antihyperglycemic Medications in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777282 .	E2, E3
3	NCT01098461 GLP110932	3) Dose Ranging Study of Albiglutide in Japanese Subjects [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098461 .	E2, E3, E6
4	NCT01147718 GLP111680	4) A Drug Interaction Study of Albiglutide and Digoxin [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2011 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147718 .	E1, E2, E3

5	NCT01147692 GLP108366	5) A Drug Interaction Study of Simvastatin and Albiglutide [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2011 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147692 .	E1, E2, E3
6	NCT01147731 GLP111681	6) A Drug Interaction Study With Albiglutide and Warfarin [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2011 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147731 .	E1, E2, E3
7	NCT01733758 GLP113121	7) A Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Dose Levels of Albiglutide in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01733758 .	E2, E3
8	NCT01357850 GLP112670 EUDRA-CT 2010-020352-59	8) A Multi-center, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety of GSK716155 and Its Effects on Myocardial Metabolism, Myocardial Function, and Exercise Capacity in Patients With NYHA Class II/III Congestive Heart Failure [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.08.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357850 .	E1
9	NCT01357889 GLP114856	9) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Albiglutide [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357889 .	E2, E3, E6
10	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010-019777-15 CTRI/2010/091/001494	10) A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539 .	E2, E3

11	NCT01406262 GLP107085	11) Albiglutide Thorough ECG Study in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.01.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406262 .	E1, E2, E3
12	NCT00839527 GLP112757 / HARMONY 5 EUDRA-CT 2008- 007664-42 CTRI/2009/091/000485	12) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839527 .	E3
13	NCT00849056 GLP112755 / HARMONY 1 EUDRA-CT 2008- 007662-37 CTRI/2009/091/000484	13) Safety and Efficacy of Albiglutide in Type 2 Diabetes [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849056 .	E2, E3
14	NCT00849017 GLP112756 / HARMONY 2	14) Safety and Efficacy Study of Albiglutide in Type 2 Diabetes [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849017 .	E2, E3
15	NCT00976391 GLP108486 /	15) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.06.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976391 .	E2, E3

	HARMONY 6 EUDRA-CT 2009-015386-30 CTRI/2010/091/000071		
16	NCT01128894 GLP114179 / HARMONY 7 EUDRA-CT 2010-019690-15 CTRI/2010/091/001238	16) A Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128894 .	E2, E3
17	NCT00537719 GLP107030	17) Scintigraphy Study to Assess Gastric Emptying in Healthy Subjects Given GSK716155 or Placebo [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537719 .	E1, E2, E3
18	NCT00354536 GLP106073	18) In-patient Study With GSK716155 In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354536 .	E2, E3
19	NCT01475734 GLP108372	19) Albiglutide Glucose Clamp Study in Subjects With Type 2 Diabetes [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475734 .	E2, E3, E6
20	NCT00938158 GLP108370	20) A Study of the Pharmacokinetics of Albiglutide in Normal and Renally Impaired Subjects [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.01.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938158 .	E2, E3, E5

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

21	NCT01077505 GLP107032	21) An Evaluation of the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Brevicon) When Co-administered With Albiglutide [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2011 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077505 .	E1, E2, E3, E5
22	NCT00394030 GLP107724	22) Injection Site Study In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) And Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394030 .	E2, E3
23	NCT00530309 GLP107865	23) Clinical Assessment of GSK716155 for Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.06.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530309 .	E2, E3, E6
24	NCT00838916 GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008- 007661-24	24) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Patients With Type 2 Diabetes [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838916 .	E3
25	NCT00838903 GLP112753 / HARMONY 3 EUDRA-CT 2008- 007660-41	25) Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903 .	E2, E3
¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt			

Tabelle 4-26: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – EU Clinical Trials Register

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz	Einschluss- kriterium nicht erfüllt
1	NCT01357850 GLP112670 EUDRA-CT 2010-020352-59	26) A multi-center, placebo-controlled study to evaluate the safety of GSK716155 and its effects on myocardial metabolism, myocardial function, and exercise capacity in patients with NYHA Class II/III congestive heart failure. [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2010-020352-59 .	E1
2	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010-019777-15 CTRI/2010/091/001494	27) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2010-019777-15+ .	E2, E3
3	NCT00839527 GLP112757 / HARMONY 5 EUDRA-CT 2008-007664-42	28) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-007664-42 .	E3

	CTRI/2009/091/000485		
4	NCT00849056 GLP112755 / HARMONY 1 EUDRA-CT 2008- 007662-37 CTRI/2009/091/000484	29) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-007662-37 .	E2, E3
5	NCT00976391 GLP108486 / HARMONY 6 EUDRA-CT 2009- 015386-30 CTRI/2010/091/000071	30) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2009-015386-30+ .	E2, E3
6	NCT01128894 GLP114179 / HARMONY 7 EUDRA-CT 2010- 019690-15 CTRI/2010/091/001238	31) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2010-019690-15 .	E2, E3

7	NCT00838916 GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008- 007661-24	32) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-007661-24 .	E3
8	NCT00838903 GLP112753 / HARMONY 3 EUDRA-CT 2008- 007660-41	33) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: Clinicaltrialsregister.eu. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-007660-41+ .	E2, E3
¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt			

Tabelle 4-27: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ICTRP

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz ²	Einschluss- kriterium nicht erfüllt
1	NCT00518115 GLP110125	34) Out-Patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Taking no Diabetes Medication or Metformin Only [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 30.06.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00518115 . 35) Out-Patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Taking no Diabetes Medication or Metformin Only [Online]. In:	E2, E3, E6

		International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 30.06.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00518115 .	
2	NCT01777282 GLP116170	36) A Study to Determine the Long Term Safety and Efficacy of Albiglutide in Combination With Oral Monotherapy Antihyperglycemic Medications in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.02.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01777282 .	E2, E3
3	NCT01098461 GLP110932	37) Dose Ranging Study of Albiglutide in Japanese Subjects [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098461 . 38) Dose Ranging Study of Albiglutide in Japanese Subjects [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098461 .	E2, E3, E6
4	NCT01147718 GLP111680	39) A Drug Interaction Study of Albiglutide and Digoxin [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01147718 .	E1, E2, E3
5	NCT01147692 GLP108366	40) A Drug Interaction Study of Simvastatin and Albiglutide [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01147692 .	E1, E2, E3
6	NCT01147731 GLP111681	41) A Drug Interaction Study With Albiglutide and Warfarin [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01147731 .	E1, E2, E3

7	NCT01733758 GLP113121	42) A Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Dose Levels of Albiglutide in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.02.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01733758 .	E2, E3
8	NCT01357850 GLP112670 EUDRA-CT 2010-020352-59	43) A Multi-center, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety of GSK716155 and Its Effects on Myocardial Metabolism, Myocardial Function, and Exercise Capacity in Patients With NYHA Class II/III Congestive Heart Failure [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.01.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357850 . 44) A multi-center, placebo-controlled study to evaluate the safety of GSK716155 and its effects on myocardial metabolism, myocardial function, and exercise capacity in patients with NYHA Class II/III congestive heart failure. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 05.11.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020352-59-GB . 45) A multi-center, placebo-controlled study to evaluate the safety of GSK716155 and its effects on myocardial metabolism, myocardial function, and exercise capacity in patients with NYHA Class II/III congestive heart failure. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 05.11.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020352-59-GB .	E1
9	NCT01357889 GLP114856	46) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Albiglutide [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357889 . 47) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Albiglutide [Online]. In:	E2, E3, E6

		International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357889 .	
10	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010- 019777-15 CTRI/2010/091/001494	48) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.09.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-GB . 49) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.09.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-GB . 50) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 04.11.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE . 51) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: International Clinical	E2, E3

		<p>Trials Registry Platform (ICTRP). 04.11.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE.</p> <p>52) Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida en comparación con sitagliptina en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 e insuficiencia renal. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.09.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-ES.</p> <p>53) Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida en comparación con sitagliptina en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 e insuficiencia renal. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.09.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-ES</p> <p>54) A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098539.</p> <p>55) A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With</p>	
--	--	---	--

		Type 2 Diabetes With Renal Impairment. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.07.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494 .	
11	NCT01406262 GLP107085	56) Albiglutide Thorough ECG Study in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01406262 .	E1, E2, E3
12	NCT00839527 GLP112757 / HARMONY 5 EUDRA-CT 2008- 007664-42 CTRI/2009/091/000485	57) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 31.07.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007664-42-GB . 58) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.06.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007664-42-DE . 59) Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar	E3

		<p>la eficacia y la seguridad de la albiglutida administrada en combinación con metformina y glimepirida, en comparación con metformina más glimepirida y placebo y con metformina más glimepirida y pioglitazona en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 31.07.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007664-42-ES.</p> <p>60) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00839527.</p> <p>61) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.07.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000485.</p>	
13	<p>NCT00849056</p> <p>GLP112755 / HARMONY 1</p> <p>EUDRA-CT 2008-</p>	<p>62) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL:</p>	E2, E3

	007662-37 CTRI/2009/091/000484	<p>63) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007662-37-GB. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de la albiglutida administrada en combinación con pioglitazona, con o sin metformina, en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007662-37-ES.</p> <p>64) Safety and Efficacy of Albiglutide in Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849056.</p> <p>65) Study of Safety and Efficacy of Albiglutide in Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.07.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000484.</p>	
14	NCT00849017 GLP112756 / HARMONY 2	66) Safety and Efficacy Study of Albiglutide in Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 09.06.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849017 .	E2, E3
15	NCT00976391 GLP108486 /	67) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro	E2, E3

	<p>HARMONY 6</p> <p>EUDRA-CT 2009-015386-30</p> <p>CTRI/2010/091/000071</p>	<p>Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.03.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015386-30-FR.</p> <p>68) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.03.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015386-30-GB.</p> <p>69) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 22.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015386-30-DE.</p> <p>70) Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y controlado con tratamiento activo para determinar la seguridad y la eficacia de la albiglutida administrada en combinación con insulina glargina en comparación con la combinación de insulina glargina e insulina lispro preprandial en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro</p>	
--	---	---	--

		<p>Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.03.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015386-30-ES.</p> <p>71) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00976391.</p> <p>72) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.07.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000071.</p>	
16	<p>NCT01128894</p> <p>GLP114179 / HARMONY 7</p> <p>EUDRA-CT 2010-019690-15</p> <p>CTRI/2010/091/001238</p>	<p>73) 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 tipo 2. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019690-15-ES.</p> <p>74) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL:</p>	E2, E3

		<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019690-15-GB.</p> <p>75) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019690-15-GB.</p> <p>76) 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 tipo 2. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019690-15-ES.</p> <p>77) A Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01128894.</p> <p>78) A Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 20.07.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001238.</p>	
--	--	---	--

17	NCT00537719 GLP107030	79) Scintigraphy Study to Assess Gastric Emptying in Healthy Subjects Given GSK716155 or Placebo [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00537719 .	E1, E2, E3
18	NCT00354536 GLP106073	80) In-patient Study With GSK716155 In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00354536 .	E2, E3
19	NCT01475734 GLP108372	81) Albiglutide Glucose Clamp Study in Subjects With Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 09.06.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01475734 .	E2, E3, E6
20	NCT00938158 GLP108370	82) A Study of the Pharmacokinetics of Albiglutide in Normal and Renally Impaired Subjects. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938158 .	E2, E3, E5
21	NCT01077505 GLP107032	83) An Evaluation of the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Brevicon) When Co-administered With Albiglutide [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01077505 .	E1, E2, E3, E5
22	NCT00394030 GLP107724	84) Injection Site Study In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) And Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00394030 .	E2, E3

23	NCT00530309 GLP107865	85) Clinical Assessment of GSK716155 for Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00530309 .	E2, E3, E6
24	NCT00838916 GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008- 007661-24	86) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007661-24-GB . 87) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007661-24-GB . 88) A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Patients With Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00838916 . 89) Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL:	E3

		<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007661-24-ES.</p> <p>90) Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007661-24-ES.</p>	
25	<p>NCT00838903</p> <p>GLP112753 / HARMONY 3</p> <p>EUDRA-CT 2008- 007660-41</p>	<p>91) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-GB.</p> <p>92) Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida administrada en combinación con metformina, en comparación con metformina más sitagliptina, metformina más glimepirida y metformina más placebo en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type</p>	E2, E3

		<p>2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-ES.</p> <p>93) Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida administrada en combinación con metformina, en comparación con metformina más sitagliptina, metformina más glimepirida y metformina más placebo en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-ES.</p> <p>94) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.04.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-GB.</p> <p>95) Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.01.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00838903.</p> <p>96) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled,</p>	
--	--	---	--

		<p>Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 06.05.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE.</p> <p>97) A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 06.05.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE.</p>	
<p>¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt</p> <p>² Da das ICTRP Search Portal die Verwendung wenig komplexer Suchstrategien erfordert, wurden dort mehrere Teilsuchen durchgeführt, um alle fokussierten Suchterme abzufragen. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.</p>			

Tabelle 4-28: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – PharmNet.Bund

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz ²	Einschluss- kriterium nicht erfüllt
1	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010- 019777-15 CTRI/2010/091/001494	98) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: PharmNet-bund.de. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . 99) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: PharmNet-bund.de. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	E2, E3
2	NCT00976391 GLP108486 / HARMONY 6 EUDRA-CT 2009- 015386-30 CTRI/2010/091/000071	100) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: PharmNet-bund.de. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm . 101) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: PharmNet-bund.de. [Zugriff am 22.07.2014]. URL:	E2, E3

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

		http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
3	EUDRA-CT 2010-021069-63	102) A randomized, placebo, controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with Exenatide Once Weekly in patients with type 2 diabetes mellitus [Online]. In: PharmNet-bund.de. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	E2, E3
<p>¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt</p> <p>² Das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund erfordert das Aufsplitten der geplanten Suchstrategie in mehrere Teilsuchen, da die vorgegebene Suchmaske nur eine bestimmte Anzahl von Suchtermen in einer Abfrage erlaubt. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.</p>			

Tabelle 4-29: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – GSK Clinical Study Register

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz	Einschlusskriterium nicht erfüllt
1	NCT00518115 GLP110125	103) A 16-Week, Parallel-Group, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Doses and Multiple Treatment Regimens of GSK716155, with Byetta as an Open Label Active Reference, in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 17.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP110125#ps .	E2, E3, E6
2	NCT01777282 GLP116170	104) A 52-Week, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Long Term Safety and Efficacy of Albiglutide in Combination with Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.12.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL:	E2, E3

		http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116170#ps .	
3	NCT01098461 GLP110932	105) A Dose Finding Study of GSK716155 versus Placebo in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 20.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110932#ps .	E2, E3, E6
4	NCT01147718 GLP111680	106) An Open-label, Sequential Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Digoxin When Coadministered With Albiglutide in Healthy Adult Subjects [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 20.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111680#ps .	E1, E2, E3
5	NCT01147692 GLP108366	107) An Open-label, Sequential Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Simvastatin When Coadministered With Albiglutide in Healthy Adult Subjects [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 22.01.2011 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108366#ps .	E1, E2, E3
6	NCT01147731 GLP111681	108) An Open-label, Sequential Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Warfarin When Coadministered With Albiglutide in Healthy Adult Subjects [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 20.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111681#ps .	E1, E2, E3
7	NCT01733758 GLP113121	109) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Monotherapy Study to Determine the Efficacy and Safety of 2 Dose Levels of Albiglutide in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.12.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113121#ps .	E2, E3
8	NCT01357850	110) A multi-center, placebo-controlled study to evaluate the safety of GSK716155 and its effects on myocardial metabolism, myocardial	E1

	GLP112670 EUDRA-CT 2010-020352-59	function, and exercise capacity in patients with NYHA Class II/III congestive heart failure [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 17.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112670#ps .	
9	NCT01357889 GLP114856	111) A multidose study in subjects with type 2 diabetes mellitus to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 02.05.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114856#ps .	E2, E3, E6
10	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010-019777-15 CTRI/2010/091/001494	112) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 02.08.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114130#ps .	E2, E3
11	NCT01406262 GLP107085	113) A Randomized, Double-blind, Parallel, Nested Crossover Study to Investigate the Effect of Albiglutide on Cardiac Repolarization (corrected QT Interval) Compared With Placebo in Healthy Male and Female Subjects: A Thorough ECG Study Employing Placebo, Albiglutide, and a Positive Control (Moxifloxacin) [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.01.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107085#ps .	E1, E2, E3
12	NCT00839527 GLP112757 / HARMONY 5	114) A Randomized, Double-blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and with Metformin plus Glimepiride and Pioglitazone in	E3

	EUDRA-CT 2008-007664-42 CTRI/2009/091/000485	Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112757#ps .	
13	NCT00849056 GLP112755 / HARMONY 1 EUDRA-CT 2008-007662-37 CTRI/2009/091/000484	115) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112755#ps .	E2, E3
14	NCT00849017 GLP112756 / HARMONY 2	116) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Albiglutide Compared With Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 24.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112756#ps .	E2, E3
15	NCT00976391 GLP108486 / HARMONY 6 EUDRA-CT 2009-015386-30 CTRI/2010/091/000071	117) A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 01.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108486#ps .	E2, E3

16	NCT01128894 GLP114179 / HARMONY 7 EUDRA-CT 2010- 019690-15 CTRI/2010/091/001238	118) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 27.06.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114179#ps .	E2, E3
17	NCT00259896 GLP105330	119) A randomized, open-label, placebo-controlled, repeat-dose study to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of 5 micrograms exenatide administered subcutaneously twice daily for 7 days in healthy normal volunteers and in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP105330#ps .	E2, E3
18	NCT00537719 GLP107030	120) A Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Men and Women to Determine the Effect of Single Subcutaneous Injections of GSK716155 on Gastric Emptying Time for Solid and Liquid Components of a Meal [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107030#ps .	E1, E2, E3
19	NCT00354536 GLP106073	121) A single-blinded randomized, placebo-controlled, staggered-parallel, escalating-dose study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injections of GSK 716155 in Subjects with type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP106073#ps .	E2, E3

20	NCT01475734 GLP108372	122) A single-site, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, stepped glucose clamp study to assess the effects of albiglutide on counter-regulatory hormone responses and recovery from hypoglycemia in subjects with Type 2 diabetes mellitus. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108372#ps .	E2, E3, E6
21	NCT00938158 GLP108370	123) An adaptive design study for the assessment of the pharmacokinetics of albiglutide in subjects with normal renal function and subjects with moderate-to-severe renal impairment and hemodialysis. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 26.01.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108370#ps .	E2, E3, E5
22	NCT01077505 GLP107032	124) An open-label study to evaluate the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing Norethindrone and Ethinyl Estradiol when co-administered with GSK716155 in healthy adult female subjects [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 27.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107032#ps .	E1, E2, E3, E5
23	NCT00394030 GLP107724	125) An Open-Label, Randomized, Multi-Site Study to Assess the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of 16mg and 64mg of GSK716155 Administered at Three Different Injection Sites in Adult Male and Female Subjects with Type 2 Diabetes and of Single Subcutaneous Injections of 16mg and 64mg of GSK716155 Administered in the Abdomen of Healthy, Normal Volunteers [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.09.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107724#ps .	E2, E3
24	GLP117170	126) Analysis Plan for the Integrated Analysis of Cardiovascular Risk Among Type II Diabetes Subjects Exposed to GSK716155 in the Phase III Program [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 18.07.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-	E5

		clinicalstudyregister.com/study/117170#ps .	
25	NCT00530309 GLP107865	127) Clinical assessment of GSK716155 for Type 2 Diabetes Mellitus -A Phase I/II study to investigate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK716155 in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 20.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107865#ps .	E2, E3, E6
26	GLP200896	128) Reasons and Consequences for Discontinuation and Adherence with Daily Glucagon-like Peptide-1 Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the United States [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.08.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200896#ps .	E5
27	GLP201114	129) Reasons for discontinuation of injectable diabetes medications: wave 2 [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.10.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201114#ps .	E5
28	GLP105229	130) A double-blinded, randomized, placebo-controlled, staggered-parallel, escalating dose study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injections of GSK 716155 in healthy volunteers. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 03.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105229#rs .	E1
29	GLP201670	131) Indirect Comparison of Albiglutide and Exenatide QW using the Bucher method [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 03.07.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201670?study_ids=201670#ps .	E3, E5
30	NCT00838916	132) A randomized, open-label, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and long-term safety of albiglutide compared	E3

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

	GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008- 007661-24	with insulin in subjects with type 2 diabetes mellitus. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 13.02.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112754#ps .	
31	NCT00838903 GLP112753 / HARMONY 3 EUDRA-CT 2008- 007660-41	133) A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 10.07.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#ps .	E2, E3
¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-30 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 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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.

Tabelle 4-31 (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:

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:
