

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Albiglutid (Eperzan[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 B

Typ 2 Diabetes

*Add-on Kombinationstherapie
mit Metformin*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	22
Abkürzungsverzeichnis	24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 B	28
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	47
4.2.5.3 Meta-Analysen	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	75
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	77
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	78
4.3.1.3.1.2 Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT	80
4.3.1.3.1.3 Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT	82

4.3.1.3.1.4	Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT	84
4.3.1.3.1.5	Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT	87
4.3.1.3.1.6	Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT	89
4.3.1.3.1.7	Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT	91
4.3.1.3.1.8	Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] – RCT	93
4.3.1.3.1.9	HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert – RCT	95
4.3.1.3.1.10	HbA1c Behandlungsziel <6,5% – RCT	99
4.3.1.3.1.11	HbA1c Behandlungsziel <7,0% – RCT	101
4.3.1.3.1.12	HbA1c Behandlungsziel <7,5% – RCT	103
4.3.1.3.1.13	Therapieabbrüche – RCT	105
4.3.1.3.1.14	Gewichtsveränderung vom Ausgangswert – RCT	108
4.3.1.3.1.15	Hyperglykämie-Notfälle – RCT	112
4.3.1.3.1.16	Hypoglykämien schwer – RCT	115
4.3.1.3.1.17	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch – RCT	117
4.3.1.3.1.18	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl – RCT	120
4.3.1.3.1.19	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl – RCT	122
4.3.1.3.1.20	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl – RCT	124
4.3.1.3.1.21	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl – RCT	126
4.3.1.3.1.22	Unerwünschte Ereignisse – RCT	129
4.3.1.3.1.23	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	131
4.3.1.3.1.24	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	133
4.3.1.3.1.25	Reaktionen an Injektionsstelle – RCT	135
4.3.1.3.1.26	Pankreatitis – RCT	137
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	141
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität – RCT	143
4.3.1.3.2.2	Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT	143
4.3.1.3.2.3	Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT	143
4.3.1.3.2.4	Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT	143
4.3.1.3.2.5	Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT	143
4.3.1.3.2.6	Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT	143
4.3.1.3.2.7	Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT	144
4.3.1.3.2.8	Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] – RCT	144
4.3.1.3.2.9	Hypoglykämien schwer – RCT	144
4.3.1.3.2.10	Pankreatitis – RCT	144
4.3.1.3.2.11	Therapieabbrüche – RCT	144
4.3.1.3.2.12	HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert – RCT	145
4.3.1.3.2.12.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	146
4.3.1.3.2.12.2	Stratifiziert nach Geschlecht	147
4.3.1.3.2.12.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	148
4.3.1.3.2.12.4	Stratifiziert nach Ethnie	149
4.3.1.3.2.12.5	Stratifiziert nach Region	150
4.3.1.3.2.12.6	Stratifiziert nach Diabetesdauer (Kategorie)	151
4.3.1.3.2.12.7	Stratifiziert nach Ethnie	152
4.3.1.3.2.12.8	Stratifiziert nach Ethnizität	153
4.3.1.3.2.12.9	Stratifiziert nach BMI-Kategorie	154

4.3.1.3.2.12.10 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert – RCT.....	155
4.3.1.3.2.13 HbA1c Behandlungsziel <6,5% – RCT.....	155
4.3.1.3.2.13.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	156
4.3.1.3.2.13.2 Stratifiziert nach Geschlecht	157
4.3.1.3.2.13.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie.....	158
4.3.1.3.2.13.4 Stratifiziert nach Ethnie	159
4.3.1.3.2.13.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Behandlungsziel <6,5% – RCT.....	159
4.3.1.3.2.14 HbA1c Behandlungsziel <7,0% – RCT.....	160
4.3.1.3.2.14.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	161
4.3.1.3.2.14.2 Stratifiziert nach Geschlecht	162
4.3.1.3.2.14.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie.....	163
4.3.1.3.2.14.4 Stratifiziert nach Ethnie	164
4.3.1.3.2.14.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Behandlungsziel <7,0% – RCT.....	164
4.3.1.3.2.15 HbA1c Behandlungsziel <7,5% – RCT.....	165
4.3.1.3.2.15.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	166
4.3.1.3.2.15.2 Stratifiziert nach Geschlecht	167
4.3.1.3.2.15.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie.....	168
4.3.1.3.2.15.4 Stratifiziert nach Ethnie	169
4.3.1.3.2.15.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Behandlungsziel <7,5% – RCT.....	169
4.3.1.3.2.16 Gewichtsveränderung vom Ausgangswert – RCT.....	170
4.3.1.3.2.16.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	171
4.3.1.3.2.16.2 Stratifiziert nach Geschlecht	172
4.3.1.3.2.16.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie.....	173
4.3.1.3.2.16.4 Stratifiziert nach Ethnie	174
4.3.1.3.2.16.5 Stratifiziert nach BMI-Kategorie.....	175
4.3.1.3.2.16.6 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Gewichtsveränderung vom Ausgangswert – RCT.....	176
4.3.1.3.2.17 Hyperglykämie-Notfälle – RCT.....	177
4.3.1.3.2.17.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	177
4.3.1.3.2.17.2 Stratifiziert nach Geschlecht	178
4.3.1.3.2.17.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie.....	179
4.3.1.3.2.17.4 Stratifiziert nach Ethnie	180
4.3.1.3.2.17.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hyperglykämie-Notfälle – RCT	180
4.3.1.3.2.18 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch – RCT.....	181
4.3.1.3.2.18.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	181
4.3.1.3.2.18.2 Stratifiziert nach Geschlecht	182
4.3.1.3.2.18.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie.....	183
4.3.1.3.2.18.4 Stratifiziert nach Ethnie	184
4.3.1.3.2.18.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch – RCT.....	184
4.3.1.3.2.19 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl – RCT	185
4.3.1.3.2.19.1 Stratifiziert nach Alterskategorie.....	185
4.3.1.3.2.19.2 Stratifiziert nach Geschlecht	186

4.3.1.3.2.19.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	187
4.3.1.3.2.19.4	Stratifiziert nach Ethnie	188
4.3.1.3.2.19.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl – RCT	188
4.3.1.3.2.20	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl – RCT	189
4.3.1.3.2.20.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	189
4.3.1.3.2.20.2	Stratifiziert nach Geschlecht	190
4.3.1.3.2.20.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	191
4.3.1.3.2.20.4	Stratifiziert nach Ethnie	192
4.3.1.3.2.20.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl – RCT	192
4.3.1.3.2.21	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl – RCT	193
4.3.1.3.2.21.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	193
4.3.1.3.2.21.2	Stratifiziert nach Geschlecht	194
4.3.1.3.2.21.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	195
4.3.1.3.2.21.4	Stratifiziert nach Ethnie	196
4.3.1.3.2.21.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl – RCT	196
4.3.1.3.2.22	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl – RCT	197
4.3.1.3.2.22.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	197
4.3.1.3.2.22.2	Stratifiziert nach Geschlecht	198
4.3.1.3.2.22.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	199
4.3.1.3.2.22.4	Stratifiziert nach Ethnie	200
4.3.1.3.2.22.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl – RCT	200
4.3.1.3.2.23	Unerwünschte Ereignisse – RCT	201
4.3.1.3.2.23.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	201
4.3.1.3.2.23.2	Stratifiziert nach Geschlecht	202
4.3.1.3.2.23.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	203
4.3.1.3.2.23.4	Stratifiziert nach Ethnie	204
4.3.1.3.2.23.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu unerwünschte Ereignisse – RCT	204
4.3.1.3.2.24	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	205
4.3.1.3.2.24.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	205
4.3.1.3.2.24.2	Stratifiziert nach Geschlecht	206
4.3.1.3.2.24.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	207
4.3.1.3.2.24.4	Stratifiziert nach Ethnie	208
4.3.1.3.2.24.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	208
4.3.1.3.2.25	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	209
4.3.1.3.2.25.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	209
4.3.1.3.2.25.2	Stratifiziert nach Geschlecht	210
4.3.1.3.2.25.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	211
4.3.1.3.2.25.4	Stratifiziert nach Ethnie	212
4.3.1.3.2.25.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	212

4.3.1.3.2.26	Reaktionen an Injektionsstelle – RCT	213
4.3.1.3.2.26.1	Stratifiziert nach Alterskategorie	213
4.3.1.3.2.26.2	Stratifiziert nach Geschlecht	214
4.3.1.3.2.26.3	Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie	215
4.3.1.3.2.26.4	Stratifiziert nach Ethnie	216
4.3.1.3.2.26.5	Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Reaktionen an Injektionsstelle – RCT	216
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	217
4.3.2	Weitere Unterlagen	227
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	227
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	227
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	228
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	228
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	228
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	231
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	232
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	232
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	232
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	234
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	234
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	235
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	236
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	237
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	240
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	240
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	263
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	265
4.3.2.3.3.1	HbA1c-Veränderung – weitere Untersuchungen	266
4.3.2.3.3.2	HbA1c Behandlungsziel <7,0% – weitere Untersuchungen	280
4.3.2.3.3.3	Gewichtsveränderung – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	299
4.3.2.3.3.5	Therapiezufriedenheit – weitere Untersuchungen	303
4.3.2.3.3.6	Hypoglykämien – weitere Untersuchungen	308
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	316
4.3.2.3.3.8	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	322
4.3.2.3.3.9	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen	328
4.3.2.3.3.10	Reaktionen an Injektionsstelle – weitere Untersuchungen	333

4.3.2.3.3.11 Pankreatitis – weitere Untersuchungen	338
4.3.2.3.3.12 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	342
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	342
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	343
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	343
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	345
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	352
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	352
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	352
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	352
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	353
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	353
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	355
4.7 Referenzliste.....	357
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	367
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern	380
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	385
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)	389
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	419
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	477

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen	29
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	30
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen	40
Tabelle 4-4: In der Nutzenbewertung von Albiglutid berücksichtigte Endpunkte	48
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität	78
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]	80
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC]	82
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	84
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] ..	87
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	89
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]	91
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]	93
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert ..	95
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%	99
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5% in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%	101
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%	103
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche	105
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert	108
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Endpunkt Hyperglykämie-Notfälle	112
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hyperglykämie- Notfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Hyperglykämie-Notfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien schwer	115
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien schwer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien schwer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	117
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	120

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl.....	122
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl.....	124
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl.....	126
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	129
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	131
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	133
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle.....	135
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-89: Operationalisierung von Endpunkt Pankreatitis	137
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Pankreatitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Pankreatitis (vom Prüfarzt identifiziert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Prüfarzt-identifizierte und adjudizierte Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Diabetesdauer (Kategorie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnizität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach BMI-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach BMI-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hyperglykämie-Notfällen, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hyperglykämie-Notfällen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hypoglykämie Notfällen, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hypoglykämie Notfällen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	187
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	210
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch (vor hyperglykämischer Notfallmedikation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse	223
Tabelle 4-160: HARMONY 3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen.....	226
Tabelle 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	228

Tabelle 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	229
Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	229
Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	230
Tabelle 4-165: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	230
Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	232
Tabelle 4-167: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	233
Tabelle 4-168: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	233
Tabelle 4-169: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-170: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-171: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-172: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-174: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-175: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-176: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 4 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-177: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-178: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-179: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 8 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-180: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-181: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen	265
Tabelle 4-182: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c-Veränderung – weitere Untersuchungen.....	266
Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-186: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-187: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-188: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-189: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% – weitere Untersuchungen	280
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284
Tabelle 4-194: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-195: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-196: Operationalisierung von Endpunkt Gewichtsveränderung – weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-197: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Tabelle 4-200: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-201: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-202: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-203: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	299

Tabelle 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	300
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-206: Operationalisierung von Endpunkt Therapiezufriedenheit – weitere Untersuchungen.....	303
Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	304
Tabelle 4-208: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit (DTSQs) aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305
Tabelle 4-209: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit (Diab-MedSat) aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-210: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit (Diab-MedSat) aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-211: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien – weitere Untersuchungen.....	308
Tabelle 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Tabelle 4-213: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	311
Tabelle 4-214: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-217: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-218: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	316
Tabelle 4-219: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Tabelle 4-221: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-222: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-223: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	320

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Tabelle 4-225: Operationalisierung von Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	322
Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Tabelle 4-227: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	324
Tabelle 4-228: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-229: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-230: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	326
Tabelle 4-231: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Tabelle 4-232: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen	328
Tabelle 4-233: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Tabelle 4-234: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-235: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-236: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	331
Tabelle 4-237: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	331
Tabelle 4-238: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	332
Tabelle 4-239: Operationalisierung von Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle – weitere Untersuchungen	333
Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	334
Tabelle 4-241: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	335
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-243: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Tabelle 4-245: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Tabelle 4-246: Operationalisierung von Endpunkt Pankreatitis – weitere Untersuchungen..	338
Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Pankreatitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	340
Tabelle 4-248: Ergebnisse für Endpunkt Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	341
Tabelle 4-249: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	342
Tabelle 4-250: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	346
Tabelle 4-251: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	352
Tabelle 4-252: Datenquellen.....	355
Tabelle 4-253: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ClinicalTrials.gov	389
Tabelle 4-254: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – EU Clinical Trials Register	394
Tabelle 4-255: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ICTRP.....	396
Tabelle 4-256: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – PharmNet.Bund.....	409
Tabelle 4-257: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – GSK Clinical Study Register	410
Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP112753 / HARMONY 3	420
Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP112756 / HARMONY 2	430
Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP112754 / HARMONY 4	439
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP108486 / HARMONY 6	449
Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP114179 / HARMONY 7	458
Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP114130 / HARMONY 8	467
Tabelle 4-264 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP112753 / HARMONY 3	478
Tabelle 4-265 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP112756 / HARMONY 2	512

Tabelle 4-266 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP112754 / HARMONY 4	526
Tabelle 4-267 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP108486 / HARMONY 6	541
Tabelle 4-268 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP114179 / HARMONY 7	555
Tabelle 4-269 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP114130 / HARMONY 8	569

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Albiglutid	64
Abbildung 4-2: HARMONY 3: Verlaufsdigramm der Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104, ITT-Population LOCF	98
Abbildung 4-3: HARMONY 3: Kaplan-Meier Kurve der Therapieabbrüche bis Woche 104, Safety-Population	107
Abbildung 4-4: HARMONY 3: Verlaufsdigramm der Veränderung des Gewichts vom Ausgangswert bis Woche 104, ITT-Population LOCF	111
Abbildung 4-5: HARMONY 3: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur Hyperglykämischen Notfallmedikation bis Woche 104, ITT-Population.....	114
Abbildung 4-6: Zeitverlauf der nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien in HARMONY 3 (bis Woche 104, Safety-Population).....	119
Abbildung 4-7: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (HbA1c).....	219
Abbildung 4-8: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (Nüchternblutzucker)	219
Abbildung 4-9: Zeitverlauf der Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische).....	219
Abbildung 4-10: Zeitverlauf der Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische) in Relation zum Titrationsstatus per Studienarm.	221
Abbildung 4-11: HARMONY 2: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 52, ITT-Population – LOCF.....	270
Abbildung 4-12: HARMONY 4: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 52, ITT-Population – LOCF.....	272
Abbildung 4-13: HARMONY 6: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 26, ITT-Population – LOCF.....	274
Abbildung 4-14: HARMONY 7: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) bis Woche 32, ITT-Population – LOCF	276
Abbildung 4-15: HARMONY 8: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 26, ITT-Population – LOCF.....	278
Abbildung 4-16: HARMONY 2: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) vom Ausgangswert bis Woche 52, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation.....	290
Abbildung 4-17: HARMONY 4: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) im zeitlichen Verlauf, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation.....	292
Abbildung 4-18: HARMONY 6: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) im zeitlichen Verlauf, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation.....	294
Abbildung 4-19: HARMONY 7: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) vom Ausgangswert bis Woche 32, ITT-Population – LOCF.....	296

Abbildung 4-20: HARMONY 8: Verlaufsdiagramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) im zeitlichen Verlauf, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation.....	298
Abbildung 4-21: Patientenflussdiagramm GLP112753 / HARMONY 3 (Woche 156).....	429
Abbildung 4-22: Patientenflussdiagramm GLP112756 / HARMONY 2 (Woche 156).....	438
Abbildung 4-23: Patientenflussdiagramm GLP112754 / HARMONY 4 (Woche 156).....	448
Abbildung 4-24: Patientenflussdiagramm GLP108486 / HARMONY 6 (Woche 52)	457
Abbildung 4-25: Patientenflussdiagramm GLP114179 / HARMONY 7 (Woche 32)	466
Abbildung 4-26: Patientenflussdiagramm GLP114130 / HARMONY 8 (Woche 52)	476

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
CEC	Clinical Endpoint Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DPP	Dipeptidylpeptidase
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECG	Electrocardiogram
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5D
etc.	Et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchternblutzucker)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	Gegebenenfalls
GLP	Glucagon-like Peptide

GSK	GlaxoSmithKline
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c
HOMA	Homeostatic Model Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IVRS	Interactive Voice Response System
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS Mean	Least Squares Mean (Mittelwert-Berechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate)
m	Meter
MACE	Major Adverse Cardiac Events
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Met	Metformin
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Number / Anzahl
N	Number / Anzahl
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht berechenbar
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol

OAD	Orales Antidiabetikum
OC	Observed Cases
OR	Odds Ratio
PAC	Pancreatitis Adjudication Committee
pg	Picogramm
QW	Einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
sc	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Sulfonylharnstoff
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZD	Thiazolidinedion
USA	United States of America
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 0)
- 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 B

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 B erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anwendungsgebiet B):

Intervention: Albiglutid plus Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

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

Datenquellen

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

Dem Nachweis des Zusatznutzens der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin liegt die direkt vergleichende Zulassungsstudie HARMONY 3 zugrunde. HARMONY 3 ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte, multizentrische Studie. Für das vorliegende Dossier waren nur zwei der vier Studienarme, der Albiglutid- (N=302) und Glimepirid-Arm (N=307), mit

insgesamt 609 randomisierten Patienten, relevant. Die anderen beiden Studienarme der HARMONY 3 (Metformin + Placebo sowie Metformin + Sitagliptin) werden zum Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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, 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: Albiglutid + Metformin
E3	Vergleichstherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
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 • Gewichtsveränderung 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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der durch den G-BA vorgegebenen Kriterien bezüglich der Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-F) und auf Basis der verwendeten Methodik der eingeschlossenen Studien (Anhang 4-E).

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-2) stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für Albiglutid in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Met + Albiglutid vs. Met + Glimperid Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamt mortalität	3 (1,0) vs. 3 (1,0) RR: 1,02 [0,21; 5,00] p>0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Zerebrale Morbidität		
Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]	5 (1,7) vs. 2 (0,7) RR: 2,54 [0,50; 13,00] p=0,2827	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
Schlaganfälle (alle, adjudiziert)	3 (1,0) vs. 1 (0,3)	

[MACE]	RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
Kardiale Morbidität		
Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]	8 (2,6) vs. 3 (1,0) RR: 2,71 [0,73; 10,12] p=0,1395	Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	
Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	
Glykämische Kontrolle		
HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert	LS Mean (SE): -0,63(0,066) vs. -0,38 (0,066) Mittelwertdifferenz: -0,26 [-0,44; -0,08] p=0,0058 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
HbA1c Behandlungsziel <6,5%	50 (17,1) vs. 40 (13,4) RR: 0,78 [0,53; 1,15] p=0,2522	Zusatznutzen nicht belegt
HbA1c Behandlungsziel <7,0%	113 (38,6) vs. 94 (31,4) RR: 0,82 [0,65; 1,02] p=0,0710	Zusatznutzen nicht belegt
HbA1c Behandlungsziel <7,5%	172 (58,7) vs. 147 (49,2) RR: 0,84 [0,72; 0,97] p=0,0211 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
Hyperglykämie-Notfälle	70 (23,2) vs. 85 (27,7) RR: 0,84 [0,64; 1,10] p=0,2266	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbrüche	87 (28,8) vs. 89 (29,0) RR: 0,99 [0,77; 1,27] p>0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg	LS Mean (SE): -1,18 (0,246) vs. 1,15 (0,243) Mittelwertdifferenz: -2,33 [-3,01; -1,65] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]	1 (0,3) vs. 1 (0,3) RR: 1,02 [0,06; 16,18] p>0,9999	Schaden nicht belegt
Hypoglykämien schwer	Keine Ereignisse	-
Hypoglykämien nicht schwer ²		
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	19 (6,3) vs. 73 (23,8) RR: 0,26 [0,16; 0,43] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	beträchtlicher Zusatznutzen
Hypoglykämien nicht schwer,	13 (4,3) vs. 58 (18,9)	

bestätigt ≤ 70 mg/dl	RR: 0,23 [0,13; 0,41] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl	3 (1,0) vs. 25 (8,1) RR: 0,12 [0,04; 0,40] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl	9 (3,0) vs. 55 (17,9) RR: 0,17 [0,08; 0,33] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl	3 (1,0) vs. 24 (7,8) RR: 0,13 [0,04; 0,42] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Unerwünschte Ereignisse	261 (86,4) vs. 261 (85,0) RR: 1,02 [0,95; 1,08] p=0,6445	Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	38 (12,6) vs. 30 (9,8) RR: 1,29 [0,82; 2,02] p=0,3041	Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	20 (6,6) vs. 14 (4,6) RR: 1,45 [0,75; 2,82] p=0,2933	Schaden nicht belegt
Reaktionen an Injektionsstelle	52 (17,2) vs. 24 (7,8) RR: 2,20 [1,39; 3,48] p=0,0005 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	nicht quantifizierbar ³
Pankreatitis		
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert)	1 (0,3) vs. 2 (0,7) RR: 0,51 [0,05; 5,58] p>0,9999	Schaden nicht belegt
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert)	1 (0,3) vs. 0 (0,0) RR: n.a. p=0,4959	
¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen ² Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend. ³ Es ist weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. Fachinformation: „Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.“ (¹ GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. n.a.=nicht anwendbar		

Endpunkte der glykämischen Kontrolle

Die Veränderung des HbA1c-Wertes war der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien von Albiglutid. Die Wahl des HbA1c als primären Endpunkt steht im Einklang mit Konsultationen mit den Zulassungsbehörden zum Studiendesign sowie etablierten internationalen und

nationalen Leitlinien (²Inzucchi et al. 2012; ³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014), die den HbA1c-Wert als Orientierungsgröße zum Erreichen des individuellen Therapieziels sowie eines Zielkorridors zur Prävention von Folgekomplikationen verwenden.

Für den primären Studienendpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid (-0,26; 95% KI: [-0,44; -0,08], p=0,0058). Für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% war der Unterschied für alle drei Effektschätzer zum Vorteil von Albiglutid statistisch signifikant. Das Relative Risiko war 0,84 (95% KI: [0,72; 0,97], p=0,0211).

Für beide Endpunkte der glykämischen Kontrolle (HbA1c und HbA1c <7,5%) kann ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Über die alleinige Interpretation hinaus ist der HbA1c-Wert bei der Interpretation der Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien zu berücksichtigen. Laut G-BA und IQWiG stehen beide Endpunkte im Zusammenhang und sollten nicht voneinander unabhängig bewertet werden (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; ⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Endpunkt Hypoglykämien

Der Endpunkt Hypoglykämien wurde in 6 standardisierte Kategorien eingeteilt und betrachtet (⁶American Diabetes Association (ADA) 2005). Schwere Hypoglykämien traten weder in der Albiglutid-Gruppe noch in der Glimpepid-Gruppe auf. Bei allen anderen 5 Hypoglykämie-Kategorien zeigten alle drei Effektschätzer (Relatives Risiko, Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) konsistent einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid. Das Relative Risiko war bei nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien 0,26 (95% KI: [0,16; 0,43], p<0,0001), bei nicht schweren, bestätigten (≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien 0,23 (95% KI: [0,13; 0,41], p<0,0001), bei nicht schweren, bestätigten (≤ 54 mg/dl) Hypoglykämien 0,12 (95% KI: [0,04; 0,40], p<0,0001), bei nicht schweren, symptomatischen, bestätigten (≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien 0,17 (95% KI: [0,08; 0,33], p<0,0001) und bei nicht schweren, symptomatischen, bestätigten (≤ 54 mg/dl) Hypoglykämien 0,13 (95% KI: [0,04; 0,42], p<0,0001). Somit zeigt sich in der Gesamtschau eine deutliche Risikoreduktion, die zwischen 74 und 88% liegt, mit p-Werten unterhalb von 0,0001.

Aus den Ergebnissen zum patientenrelevanten Endpunkt Hypoglykämie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Das Ziel einer Diabetesbehandlung ist eine langfristige Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014). Laut G-BA ist in Nutzenbewertungen von Antidiabetika der Verlauf der Blutzuckerkontrolle über die Zeit, gemessen mittels HbA1c, im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien von besonderem Interesse (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Hintergrund ist die in bisherigen Nutzenbewertungen geführte Diskussion, ob geringere Hypoglykämie-Raten der untersuchten Substanzen durch eine geringere Absenkung des HbA1c zu Studienbeginn gegenüber Sulfonylharnstoffen erklärbar sind (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Dies war in HARMONY 3 nicht der Fall.

In HARMONY 3 zeigte sich bei nahezu deckungsgleicher Absenkung des HbA1c bis Woche 16 ein vorteilhafterer Langzeitverlauf zugunsten von Albiglutid plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin, der bis zum Ende der Beobachtung bei Woche 104 bestehen blieb. Hypoglykämische Ereignisse waren jedoch nicht nur in der Anfangsphase des HbA1c-Rückgangs zu beobachten, sondern über die gesamte Studiendauer, mit einer geringeren Anzahl für den Albiglutid-Arm zu allen Zeitpunkten.

Endpunkt Gewichtsveränderung

Der Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin basierend auf dem t-Test der Mittelwertdifferenzen (-2,33 kg; 95% KI: [-3,01; -1,65], p-Wert <0,0001).

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist demzufolge ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abzuleiten.

Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle sind bei injizierbaren Therapien unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und wurden deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Das relative Risiko betrug 2,20 95% KI: [1,39; 3,48] zu Ungunsten von Albiglutid (p=0,0005). In diesem Zusammenhang ist aber weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. In der Fachinformation heißt es hierzu: „*Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.*“ (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Nur ein kleiner Anteil an Patienten brach wegen dieses Ereignisses die Therapie ab.

Die beobachtete Interaktion Geschlecht*Reaktionen an der Injektionsstelle, mit einem signifikant höheren Anteil an Frauen im Albiglutid-Arm, zeigte sich auch in anderen Studien (⁸GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

In der Gesamtschau ist das Schadenspotenzial **nicht quantifizierbar**, da es sich um eine orale Vergleichstherapie handelt. Das Schadensereignis wurde häufiger bei Frauen beobachtet und zeigte klinisch vorwiegend milde Verläufe, die meistens keiner Therapie bedurften (⁹GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ¹⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2013).

Weitere Endpunkte

Für die Endpunkte **Gesamtmortalität, zerebrale Morbidität [MedDRA SOC], kardiale Morbidität [MedDRA SOC], Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]** ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Albiglutid plus Metformin und Glimepirid plus Metformin. Dies lag vor allem an der geringen Anzahl an Patienten mit Ereignissen und an der für diese Fragestel-

lung zu geringen Stichprobe – die Studie war für diese Fragestellung nicht designed und nicht gepowert. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Endpunkte **Therapieabbrüche, Hyperglykämie-Notfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC], Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert sowie Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert)**

Für diese Endpunkte ist ein Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse aller Endpunkte lässt sich für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Der Zusatznutzen liegt im signifikant geringeren Risiko für Hypoglykämien bei gleichzeitig signifikant besserer Blutzuckereinstellung und einer Gewichtsreduktion. Das Schadenspotenzial durch Reaktionen an der Injektionsstelle war aus dem Studienkontext nicht quantifizierbar. In der zusammenfassenden Würdigung überwiegt der Zusatznutzen, da es sich bei den Schadensereignissen vorwiegend um milde Ereignisse ohne Therapiebedürftigkeit handelt. Im Gegensatz dazu sind Hypoglykämien Ereignisse, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes muss die Vermeidung einer Hypoglykämie oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie sein (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014).

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 B erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anwendungsgebiet B):

Intervention: Albiglutid plus Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

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.

Zusätzlich zur Fragestellung werden weitere Daten des klinischen Programms von Albiglutid im Kapitel 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) ergänzend dargestellt.

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 B (Add-on Kombinationstherapie mit Metformin) umfasst somit erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die unter einer Therapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln, hier Metformin, 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 erfolgt hier auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin.

Vergleichstherapie

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

Die Intervention wurde mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid) in Kombination mit Metformin 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 (¹¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014; ¹²Institut 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 (¹³Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009; ¹⁴Institut 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 (¹⁵European 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 4-3: 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, 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: Albiglutid + Metformin</p>
E3	<p>Vergleichstherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</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	<p>Studientyp RCTs</p>

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 (¹⁶Wong 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 von jeweils 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 endpunktüber-

greifende (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 jede in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wurde das Verzerrungspotenzial anhand der Studienprotokolle, Studienberichte und Vollpublikationen der jeweiligen Studie untersucht. Wenn alle 3 Quellen vorlagen, wurde das Verzerrungspotenzial auf Grundlage der Studienberichte bewertet.

Es wurden zunächst die Ergebnisse auf Studienebene hinsichtlich der unter A aufgeführten Verzerrungsaspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Daraufhin wurden die unter B genannten endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte beurteilt und ebenfalls als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde für jede Studie und jeden Endpunkt separat durchgeführt und in Anhang 4-F zusammengefasst.

Erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit „hoch“, so wurden die endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte dieser Studie ebenfalls als „hoch“ eingeschätzt.

Eine unverblindete Studie führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, wenn geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Dies wurde für jeden einzelnen Endpunkt überprüft.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft und Diskrepanzen in der Einstufung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Insgesamt richtete sich die Vorgehensweise bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials nach den Hinweisen der Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

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 Beobach-

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

tungsstudien 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde für jede Studie in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dargestellt. Relevante Informationen und Daten wurden hierfür den jeweiligen Studienprotokollen, Studienberichten und Publikationen entnommen. Wenn alle 3 Quellen vorlagen, wurden das Design und die Methodik auf Grundlage der Studienberichte dargestellt. Die ausführliche Beschreibung und Darstellung ist in Anhang 4-E zu finden.

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.

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.

Die Charakteristika der Studienpopulation sowie die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Dabei wurde den oben benannten Vorgaben gefolgt.

Patientencharakteristika

Es wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Parameter dargestellt, um die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu beschreiben: Alter bei Randomisierung, Ethnie, Geschlecht, Region, Auftriturierung, BMI, Gewicht, Ethnizität, HbA1c Ausgangswert, Diabetesdauer und Hintergrund Metformin-Dosis.

Präsentiert wurden alle relevanten Parameter, da sie entweder Endpunkte oder Subgruppen darstellen, sowie Angaben zur Dosistitration. Die dargestellten Daten basieren auf der Analyse der Safety-Population, da die überwiegende Zahl der patientenrelevanten Endpunkte in der Safety-Population untersucht wurde. In der ursprünglichen Analyse gab es kaum einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der ITT- und Safety-Population.

Endpunkte

Zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien wurden für die relevanten Studienarme der eingeschlossenen Studien Endpunkte tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Dabei wurden folgende Endpunkte berücksichtigt (Tabelle 4-4):

Tabelle 4-4: In der Nutzenbewertung von Albiglutid berücksichtigte Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] • Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] • Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] • Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] • Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] • Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] • HbA1c <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert ○ HbA1c Behandlungsziel <6,5%, <7,0% oder <7,5% • Therapieabbrüche • Gewichtsveränderung vom Ausgangswert • Hyperglykämie-Notfälle
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] • Hypoglykämien schwer • Hypoglykämien nicht schwer <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatisch

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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
--	---

Nach §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“ (¹¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014). Ebenso wird patientenrelevanter Nutzen definiert als aus Sicht des Patienten positive Veränderung der Aspekte Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (¹²Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Kardiale und zerebrale Mortalität und Morbidität zählen zu den krankheitsspezifischen Endpunkten bei Diabetes mellitus Typ 2 (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Eine Kodierung der aufgetretenen Ereignisse nach dem MedDRA Organklassensystem ist Grundvoraussetzung einer adäquaten Bewertung der Daten (¹⁷Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008). Ebenfalls ist eine Beurteilung durch ein zentrales Endpunkt-Adjudizierungscommittee eine Maßnahme der Qualitätssicherung der zugrundeliegenden Datenbasis (¹⁸Food and Drug Administration (FDA) 2008).

Der HbA1c-Wert ist ein in den Leitlinien etablierter und akzeptierter Laborparameter zur Diabetes-Diagnostik und Blutzuckereinstellung als Verlaufskontrolle. So basieren die Empfehlungen in der Nationalen Versorgungsleitlinie für Diabetes Typ 2 auf dem HbA1c-Wert als Orientierungsgröße zum Erreichen des individuellen Therapieziels sowie eines Zielkorridors zur Prävention von Folgekomplikationen (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014). Aus diesem Grund war – auch nach Konsultation mit den Zulassungsbehörden – die Veränderung des HbA1c-Wertes der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien von Albiglutid. Darüber hinaus sollen die Angaben zur HbA1c-Senkung zur Interpretation weiterer patientenrelevanter Endpunkte wie ‚Hypoglykämien‘ herangezogen werden (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

Hypoglykämien sind vor allem eine Nebenwirkung von Diabetes-Medikamenten wie den Sulfonylharnstoffen, Insulinsekretagoga und Insulin, die den Insulinspiegel im Blut unabhängig vom Blutzuckerspiegel anheben (¹⁹Amiel et al. 2008; ²⁰Yakubovich, Gerstein 2011). Eine Hypoglykämie ist mit erhöhten kardiovaskulären Risiken und einer erhöhten Mortalität verbunden (¹⁹Amiel et al. 2008; ²¹Frier et al. 2011; ²²Hanefeld et al. 2013; ²³Hsu et al. 2013;

²⁴Tsujimoto et al. 2014). Hypoglykämien wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus (²⁵Alvarez-Guisasola et al. 2010; ²⁶Barendse et al. 2012; ²⁷Fidler et al. 2011; ²⁸Marrett et al. 2011) und belasten Gesundheitssysteme finanziell durch erforderliche stationäre Behandlungen oder verminderte Arbeitsproduktivität (²⁹Breuer, Ptak 2012; ²⁷Fidler et al. 2011; ³⁰Hammer et al. 2009; ³¹Liu et al. 2012; ³²Zhang et al. 2010). Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes muss die Vermeidung einer Hypoglykämie oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie sein (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014). Auch in einem gemeinsamen Positionspapier der europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) und der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) ist die Hypoglykämievermeidung als wichtiges Therapieziel verankert (²Inzucchi et al. 2012). Zur eindeutigen Definition und Klassifizierung des Schweregrads wurden im vorliegenden Dossier Hypoglykämien in 6 standardisierte Kategorien eingeteilt und betrachtet (⁶American Diabetes Association (ADA) 2005).

Ein Großteil der deutschen Patienten mit T2DM ist adipös (³³Wilke et al. 2013). Übergewicht oder Adipositas geht bei Patienten mit T2DM mit einem signifikant erhöhten und vom Diabetes unabhängigen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko einher (³⁴Eeg-Olofsson et al. 2009; ³⁵Sluik et al. 2011). Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit erhöht sich mit jedem Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) um eine Einheit um ca. 13% (³⁴Eeg-Olofsson et al. 2009). Darüber hinaus geben übergewichtige Patienten mit T2DM im Allgemeinen mit zunehmendem Körpergewicht eine abnehmende Lebensqualität an (³⁶Dennett et al. 2008). Gewichtsveränderung ist demnach von klinischer Relevanz und geht im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung von Albiglutid ein.

Alle für diese Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte sind folglich patientenrelevante Zielgrößen und liefern ein umfassendes Bild des Gesundheitszustands des Patienten nach Albiglutid-Therapie, einschließlich der Behandlungsverträglichkeit.

Gegenüberstellung der Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung in Modul 4 B wurden - im Vergleich zum Original-Studienbericht - die Gesamt- sowie die Subgruppenanalysen neu durchgeführt. Es wurden von den insgesamt vier Studienarmen nur die zwei relevanten Studienarme berücksichtigt (Albiglutid- und Glimpepid-Arm) (³⁷GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben.

Populationen

Die für diese Nutzenbewertung durchgeführten Analysen basierten für den primären Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert sowie des sekundären Endpunktes Gewichtsreduktion vom Ausgangswert auf der ITT-Population jeweils unter Verwendung der LOCF-Methode, für alle anderen Endpunkte auf der Safety-Population (bei HbA1c-Behandlungsziel <6,5%, <7,0%, <7,5% ebenfalls unter Verwendung von LOCF).

Analysen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung in Modul 4 B neu durchgeführte Analyse der zwei relevanten Studienarme basieren auf statistischen Modellen, die neben Behandlung (und zusätzlich gegebenenfalls Subgruppe und Behandlung*Subgruppe bei den Subgruppenanalysen) keine weiteren Kovariaten enthielten.

Analyse dichotomer Endpunkte

Für dichotome Zielvariablen wurde die absolute Anzahl und der %-Anteil an Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Der Therapieeffekt wurde anhand des Relativen Risikos (RR), Odds Ratios (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR) zusammengefasst. Eine Abhängigkeit und damit einen Einfluss der Behandlung auf einen dichotomen Endpunkt wurde mithilfe des Fisher's Exakt Test und einem Signifikanzniveau von 5% untersucht. Zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts wurde außerdem das zweiseitige 95% Konfidenzintervall für alle 3 Effektmaße berechnet, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlen (¹²Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Patient mit einem Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR und des RR keine Korrektur vorgenommen.

Bei der Definition der Relativen Risikos und des Odds Ratios wurde folgende Konvention angewendet: Ein positiver Effekt von Abiglutid resultiert in einem RR bzw. OR <1; ein negativer Effekt korrespondiert mit einem Wert >1.

Die Absolute Risikodifferenz gab für einen Endpunkt die absolute Differenz der Wahrscheinlichkeit mindestens eines Ereignisses bei einem Patienten in der Abiglutid-Gruppe und der Wahrscheinlichkeit mindestens eines Ereignisses bei einem Patienten in der Vergleichsgruppe an.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte (HbA1c-, Gewichts- und Therapiezufriedenheits-Veränderung vom Ausgangswert)

Zur Feststellung des Einflusses eines kontinuierlichen Endpunktes wurde die Mittelwertdifferenz und deren 95% Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert eines zweiseitigen t-Tests für Mittelwertdifferenzen wurde ebenfalls präsentiert und mit einem Signifikanzniveau von 5% verglichen.

Außerdem wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g und das zugehörige 95% Konfidenzintervall angegeben. Die SMD nach Hedges' g ist unabhängig von der verwendeten Skala und gibt die Differenz der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen dividiert durch die gepoolte Standardabweichung der Ergebnisse der Studienteilnehmer mit einem Korrekturfaktor für kleine Stichprobenumfänge an.

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 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.

Da zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur 1 geeignete Studie gefunden wurde, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung von Albiglutid keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden Sensitivitätsanalysen in HARMONY 3 für die ursprünglichen Analysen durchgeführt und im Studienreport berichtet.

Es wurden 4 Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt. Die erste Sensitivitätsanalyse untersuchte HbA1c-Veränderung ohne Verwendung der LOCF-Methode und inklusive der Beobachtungen nach Hyperglykämie-Notfall. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde ebenfalls auf LOCF verzichtet, jedoch wurden Beobachtungen nach Hyperglykämie-Notfällen ausgeschlossen. Eine dritte Analyse basierte auf der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode, schloss jedoch wesentliche Protokollverletzer aus. In der vierten Analyse wurden die Daten dreier Zentren, die GSK aus Gründen wiederholter Nichteinhaltung von GCP/ICH-Richtlinien geschlossen hatte, aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Ergebnisse aller Analysen erwiesen sich als ähnlich zu denen der primären Analyse. Aus diesem Grund wurden für die neu durchgeführten Analysen über die zwei relevanten von vier Studienarmen in HARMONY 3 diese Sensitivitätsanalysen nicht mehr durchgeführt.

Stattdessen wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt nicht-schwere, symptomatische Hypoglykämien in HARMONY 3 durchgeführt, die den Ausschluss der Hypoglykämien in den ersten 4 Wochen untersuchte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3).

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 Regressi-

onsanalysen (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.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Albiglutid hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über alle Patientengruppen zu erhalten.

A priori in den Studien geplante Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen waren in HARMONY 3 nur für die Analyse des primären Endpunkts HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert *a priori* geplant und im Studienreport dargestellt:

- HbA1c Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Gruppen (Weiß, Schwarz, andere Nicht-Weiß)
- Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²)

- Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West)
- Diabetesdauer (<3 Jahre, 3 bis ≤7 Jahre, >7 Jahre)

Für die sekundären Endpunkte waren im Studienprotokoll für HARMONY 3 keine Subgruppenanalysen vorgesehen.

Für die Nutzenbewertung a posteriori geplante Subgruppenanalysen

Wie für die Gesamtanalyse wurden für die vorliegende Nutzenbewertung auch die Subgruppenanalysen neu durchgeführt. Es wurden von den insgesamt 4 Studienarmen nur die 2 relevanten Studienarme berücksichtigt (Albiglutid- und Glimepirid-Arm).

Folgende 4 Subgruppen wurden im Rahmen der für die Nutzenbewertung neu durchgeführten Analysen für alle eingeschlossenen sekundären Endpunkte dargestellt:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- HbA1c Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%), als Parameter der Krankheitsschwere
- Ethnie (Nicht-Weiß, Weiß), als Proxy für Zentrums- und Ländereffekte (siehe Text unten)

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung wurde zusätzlich die Subgruppe BMI-Kategorie dargestellt.

Dabei handelte es sich um die für ein Dossier generell geforderten Faktoren Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (hier definiert als HbA1c-Kategorie zu Studienbeginn). Anstelle des vierten geforderten Faktors Zentrums- und Ländereffekte wurde der Faktor Ethnie neu definiert (Kategorien Nicht-Weiß/Weiß) und analysiert. Der Faktor Ländereffekte hätte zu sehr unbalancierten Patientenzahlen in den Subgruppen geführt, weswegen die Ethnie als Proxy herangezogen wurde.

Für den primären Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert wurden zusätzlich zu den generell für ein Dossier geforderten Faktoren alle im Studienprotokoll festgelegten Merkmale analysiert (siehe oben).

Für jeden Endpunkt wurden mögliche unterschiedliche Effekte der verschiedenen Behandlungsgruppen innerhalb jeder Subgruppenkategorie generell mit denselben statistischen Modellen analysiert wie für die Hauptanalyse des Endpunktes.

Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen den Behandlungsgruppen in den verschiedenen Subgruppenkategorien wurde anhand eines Interaktionstests geführt. Hierfür wurden generell Modelle verwendet, die nicht nur einen Behandlungseffekt beinhalteten, sondern zusätzlich einen Subgruppeneffekt und eine Behandlung*Subgruppen-Interaktion.

Für die kontinuierlichen Variablen (HbA1c und Körpergewicht) basierte der p-Werte für den Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung auf einem Varianzanalyse-Modell. Der p-

Wert des Interaktionsterms bei dichotomen Variablen (Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse) basierte auf einem logistischen Regressionsmodell. Beim Auftreten von p-Werten von $<0,10$ wurden die Ergebnisse auf klinische Plausibilität überprüft und gegebenenfalls auch Daten aus zusätzlichen Quellen herangezogen (wie etwa der integrierte Sicherheitsreport für alle Albiglutid Studien) (⁸GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

Da zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur 1 geeignete Studie gefunden wurde, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung von Albiglutid keine Meta-Analyse und somit auch keine Meta-Analyse von Subgruppen 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 Analysemethode 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 wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programm-codes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für den Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin eine direkt vergleichende Studie existiert, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung von Albiglutid kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid bzw. Glimepirid). GSK stimmt damit der Festlegung des G-BA zu und übernimmt die vom G-BA bestimmte ZVT. Der Nachweis des Zusatznutzens der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) erfolgt im vorliegenden Dossier über die direkte Vergleichsstudie HARMONY 3.

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.

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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GLP106073	nein	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis an Tag 1 und 8	Albiglutid (Kohorte 1: 9 mg; Kohorte 2: 16 mg; Kohorte 3: 32 mg), Placebo
GLP107724	nein	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis 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 (Einzel-dosis), Placebo
GLP108372	nein	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Albiglutid (Prozess 2) 50 mg, Placebo
GLP108486 (HARMONY 6)	ja	ja	abgeschlossen	1 Jahr	Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auf-titrierung 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	Zulas- sungs- studie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / 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, Place- bo + 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	Zulassungsstudie (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 4-5 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 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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 (E2, E3)
GLP108372	Studiendauer zu kurz (Einzeldosis) (E6)
GLP108486 (HARMONY 6)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP110125	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP110932	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP112754 (HARMONY 4)	Intervention und 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)	Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)
GLP113121 (NCT01733758)	Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (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 (E2, E3)
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.

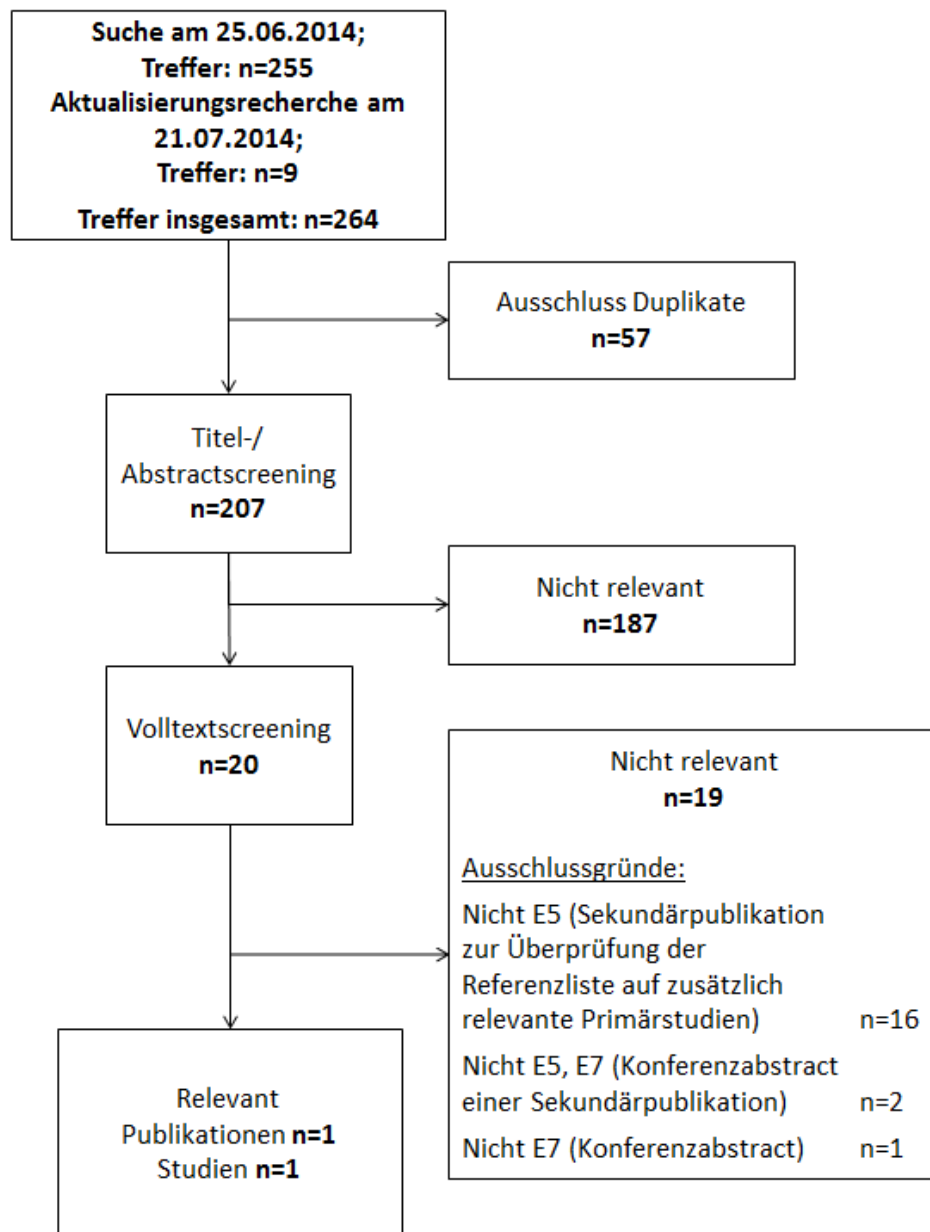


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Albiglutid

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 187 bereits auf Basis des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen

wurden, da sie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Somit wurden insgesamt 20 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.

Unter den 2 übrigen Publikationen befanden sich 1 Volltext und 1 Konferenzabstract zu einer relevanten Studie (HARMONY 3). Konferenzabstracts zu relevanten Studien wurden erst nach Überprüfung auf Vorliegen eines Studienberichts oder einer Volltextpublikation zur Studie ausgeschlossen. Da zur HARMONY 3 Studie ein relevanter Volltext sowie ein Studienbericht vorliegen, wurde das entsprechende Konferenzabstract ausgeschlossen.

Somit wurde mithilfe der bibliografischen Literaturrecherche 1 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 4-5) 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 4-7: 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 ¹)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
GLP112753 (HARMONY 3)	clinicaltrials.gov ⁽³⁸⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2014 EU Clinical Trials Register ⁽³⁹⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2009 International Clinical Trials Registry Platform² ⁽⁴⁰⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁽⁴¹⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁽⁴²⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁽⁴³⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁽⁴⁴⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁽⁴⁵⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁽⁴⁶⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2012 GSK Clinical Trials Register ⁽⁴⁷⁾ GlaxoSmithKline (GSK) 2014	ja	ja	abgeschlossen

¹ Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ¹		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ² (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ³ (ja/nein [Zitat] ⁴)	Publikation (ja/nein [Zitat])
GLP112753 (HARMONY 3)	ja	ja	nein	ja (⁹ GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ¹⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2013)	ja (³⁸ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja (⁴⁸ Ahren et al. 2014; ⁴⁹ Nauck et al. 2014; ⁵⁰ Nauck et al. 2014)

¹ Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

² Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

³ Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

⁴ Exemplarisch für alle gefundenen Registereinträge, die sich auf diese Studie beziehen, wird der Eintrag in ClinicalTrials.gov zitiert.

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 4-9: 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
HARMONY 3	Phase III, RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle während Ihrer aktuellen Behandlung mit Metformin unzureichend war	Placebo + Metformin (n=104) Metformin + Albiglutid (n=315) Metformin + Sitagliptin (n=313) Metformin + Glimepirid (n=317) [im Folgenden sind nur der Albiglutid- und Glimepirid-Arm relevant]	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: insgesamt 156 Wochen (randomisiert und verblindet); Erhebung der Zielkriterien nach Woche 104 Nachbeobachtung: 8 Wochen	USA, Mexiko, Südafrika, Peru, Russland, Philippinen, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Hongkong, Spanien 02/2009 – 03/2013	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 104; Sekundäre und weitere Endpunkte: HbA1c im zeitlichen Verlauf, Nüchternblutzucker Woche 104 und im zeitlichen Verlauf, Anteil Patienten mit Therapieziel HbA1c <6,5%, <7,0%, <7,5%, Zeit bis zum hypoglykämischen Notfall, Gewichtsveränderung, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid	Gruppe 2 ¹	Gruppe 3 ¹	Gruppe 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
HARMONY 3	Metformin (≥1500 mg) in bisheriger Dosierung, täglich + Sitagliptin Placebo, täglich + Glimepirid Placebo, täglich + Albiglutid, 30 mg sc, QW (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post-Randomisierung)	Metformin (≥1500 mg) in bisheriger Dosierung, täglich + Sitagliptin Placebo, täglich + Glimepirid Placebo, täglich + Albiglutid Placebo, sc, QW	Metformin (≥1500 mg) in bisheriger Dosierung, täglich + Sitagliptin, 100 mg, täglich + Glimepirid Placebo, täglich + Albiglutid Placebo, sc, QW	Metformin (≥1500 mg) in bisheriger Dosierung, täglich + Sitagliptin Placebo, täglich + Glimepirid 2 mg, täglich (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 4 mg ab Woche 4 post-Randomisierung) + Albiglutid Placebo, sc, QW	Vorbehandlung: Patienten erhielten Metformin für mindestens 3 Monate vor Screening, und waren auf einer stabilen Dosis von ≥1500 mg für mindestens 8 Wochen vor Randomisierung (es sei denn, eine maximal tolerierbare Dosis von <1500 mg war für mindestens 3 Monate vor Screening dokumentiert und wurde über 8 Wochen gehalten) Bedarfsmedikation: Zugabe von sog. Notfall-Medikation (andere Antidiabetika ²) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
QW=einmal wöchentlich; sc=subkutan ¹ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant					

In der folgenden Tabelle werden die Charakteristika der Studienpopulation für die oben beschriebenen relevanten Studiengruppen dargestellt.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Met + Albiglutid	Met + Glimepirid
N	302	307
Alter bei Randomisierung, Jahre		
n	302	307
Mittelwert (SD)	54,3 (10,12)	54,4 (9,97)
Median (Min-Max)	55,0 (26-86)	55,0 (28-82)
Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)		
n	302	307
<65 Jahre	255 (84,4)	257 (83,7)
≥65 Jahre	47 (15,6)	50 (16,3)
Ethnie, n (%)		
n	302	307
Weiß	213 (70,5)	227 (73,9)
Nicht weiß	89 (29,5)	80 (26,1)
Geschlecht, n (%)		
n	302	307
weiblich	167 (55,3)	149 (48,5)
männlich	135 (44,7)	158 (51,5)
Region, n (%)		
n	302	307
US	194 (64,2)	204 (66,4)
Ex-USA	108 (35,8)	103 (33,6)
BMI, kg/m ²		
n	302	307
Mittelwert (SD)	32,70 (5,568)	32,48 (5,453)
Median (Min-Max)	32,00 (21,0-46,0)	32,00 (21,0-45,0)
BMI-Kategorie, n (%)		
n	302	307
<25 kg/m ²	14 (4,6)	18 (5,9)
≥25 bis <30 kg/m ²	80 (26,5)	96 (31,3)
≥30 bis <35 kg/m ²	107 (35,4)	84 (27,4)
≥35 kg/m ²	101 (33,4)	109 (35,5)
Gewicht, kg		
n	302	307

Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Met + Albiglutid	Met + Glimepirid
Mittelwert (SD)	89,60 (18,378)	91,79 (20,422)
Median (Min-Max)	88,00 (49,8-165,9)	88,90 (43,8-155,6)
Ethnizität, n (%)		
n	302	307
Spanisch/Latino	99 (32,8)	107 (34,9)
Nicht Spanisch/Latino	203 (67,2)	200 (65,1)
HbA1c Ausgangswert, %		
n	302	307
Mittelwert (SD)	8,09 (0,802)	8,12 (0,839)
Median (Min-Max)	7,90 (6,8-10,6)	8,00 (6,6-10,5)
HbA1c Ausgangswert (Kategorie), n (%)		
n	302	307
<8,0%	158 (52,3)	146 (47,6)
≥8,0%	144 (47,7)	161 (52,4)
Diabetesdauer ¹ , Jahre		
n	302	307
Mittelwert (SD)	5,98 (4,277)	6,03 (4,746)
Median (Min-Max)	5,33 (0,3-22,7)	4,77 (0,2-25,3)
Diabetesdauer (Kategorie), n (%)		
n	302	307
<3Jahre	88 (29,1)	99 (32,2)
≥3 bis ≤7 Jahre	111 (36,8)	102 (33,2)
>7 Jahre	103 (34,1)	106 (34,5)
Diabetesdauer, n (%)		
n	-	-
<5Jahre		
≥5 bis ≤10 Jahre		
>10 Jahre		
Hintergrund Metformin-Dosis, n (%)		
n	298	305
<1500 mg/Tag	22 (7,4)	16 (5,2)
≥1500 mg/Tag	276 (92,6)	289 (94,8)
Dosis-Titration	Albiglutid Titration	Glimepirid Titration
Patienten mit Auftitrierung, n (%)	165 (54,6)	172 (56,0)
Patienten ohne Auftitrierung, n (%)	137 (45,4)	135 (44,0)
Zeit bis Auftitrierung (Wochen), Mittelwert (Min-Max)	39,8 (13-133)	40,1 (6-117)
Mittlere Dosis (mg)	40,52 (Woche 104)	3,076 (Woche 104)
Anzahl Patienten mit Auftitrierung bis Zeit		

Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Met + Albiglutid	Met + Glimepirid
der Auftitrierung		
<4 Wochen	-	-
≥4 bis <12 Wochen	0	4 (1,3)
≥12 bis <24 Wochen	58 (19,2)	58 (18,9)
≥24 bis <104 Wochen	101 (33,4)	103 (33,6)
≥104 bis <143 Wochen	6 (2,0)	7 (2,3)
N=Anzahl Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Wert ¹ Bei teilweise fehlendem Datum der Diagnose, wurde bei fehlendem Monat Januar eingefügt und bei fehlendem Tag der erste des Monats Analysen basieren auf der Safety-Population für jeweiligen Datenschnitt Woche 104 (Erläuterungen siehe Text unten). Met=Metformin; SD=Standard Deviation; SH=Sulfonylharnstoff		
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-1.1; Studienbericht HARMONY 3 / GLP112753 (2 Jahres Report), Tabelle 16 und Abschnitt 5.8.2.		

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid bei der Behandlung von Patienten mit T2DM gegenüber den entsprechenden Vergleichspräparaten wurden in einem umfassenden klinischen Phase III-Programm, bestehend aus acht multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien (HARMONY 1-8), die insgesamt über 5000 Patienten einschlossen, untersucht.

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albiglutid erfolgt auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dafür wurde die direkt vergleichende Studien HARMONY 3 des klinischen Phase III-Programms herangezogen und zusammenfassend beschrieben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Gesamt- sowie die Subgruppenanalyse neu durchgeführt. Von den insgesamt 4 Studienarmen wurden nur die zwei relevanten Studienarme berücksichtigt (Albiglutid- und Glimepirid-Arm).

Fünf weitere Studien des Phase-III-Programms, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, werden im Kapitel 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) umfassend dargestellt.

HARMONY 3

Der Nachweis des Zusatznutzens der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) erfolgt im vorliegenden Dossier über die direkte Vergleichsstudie HARMONY 3.

Diese Studie wurde doppelblind in 4 Parallelgruppen durchgeführt, wobei Patienten mit unter Metformin unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c 7-10%) in einem Verhältnis von 3:3:3:1 entweder in die Kombination von Albiglutid plus Metformin, Sitagliptin plus Metformin, Glimepirid plus Metformin oder Placebo plus Metformin randomisiert wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur der Albiglutid plus Metformin- und der Glimepirid plus Metforminarm berücksichtigt (³⁷GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Alle Patienten sollten vor dem Screening Metformin mindestens für 3 Monate und mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung erhalten haben. Während einer 4-wöchigen Run-in/Stabilisierungs-Phase wurde überprüft, dass die Patienten mindestens 1500 mg Metformin erhielten, sofern nicht eine geringere Dosierung als die höchst tolerierbare dokumentiert war. Hyperglykämie-Notfallmedikation, bevorzugt in Form von Insulin, aber auch andere Antidiabetika mit Ausnahme von GLP-1 Rezeptor-Agonisten (nicht erlaubt), DDP-4 Inhibitoren und TZD (nicht empfohlen), war in allen Studienarmen erlaubt. Die Studie dauerte insgesamt 156 Wochen, mit einer Nachbeobachtung von weiteren 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert an Woche 104. Gegenüber Placebo wurde auf Überlegenheit getestet. Weitere Testungen für den primären Endpunkt wurden in einer hierarchischen Teststruktur mit Adjustierung für multiples Testen durchgeführt. Dabei wurde nach der Überlegenheit von Albiglutid gegenüber Placebo auf Signifikanz in zwei Nichtunterlegenheits-Hypothesen getestet, jeweils für Albiglutid gegenüber Sitagliptin und Albiglutid gegenüber Glimepirid mit Adjustierung für multiples Testen. Bei Signifikanz einer der beiden oder beider Nichtunterlegenheits-Hypothesentests wurden entsprechend Überlegenheits-Hypothesentest(s) für Albiglutid gegenüber Sitagliptin und Albiglutid gegenüber Glimepirid mit Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

Die Safety-Population der beiden betrachteten Studienarme bestand insgesamt aus 609 Patienten (Albiglutid + Metformin N=302, Glimepirid + Metformin N=307). Die demographischen und andere Charakteristika waren zu Studienbeginn ähnlich. Die Patienten waren im Durchschnitt 54 Jahre alt, 48% waren Männer, die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 6 Jahre und der HbA1c Ausgangswert war 8,1% (SD 0,82).

Sowohl für Albiglutid als auch für Glimepirid war Auftitrierung ab Woche 4 erlaubt. Die Kriterien für die Auftitration waren in beiden Gruppen identisch. Für eine Auftitrierung musste zwischen Woche 4 und 12 ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 250 mg/dl sein, während der HbA1c-Wert seit Studienbeginn unverändert blieb oder gestiegen ist. Wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und 24 $\geq 7,5\%$ war und sich seit Studienbeginn um $\leq 0,5\%$ verringert hat, konnte auftitriert werden. Wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 24 und 143 $\geq 7,5\%$ war, konnte auftitriert werden. Albiglutid wurde von 30 mg auf 50 mg einmal wöchentlich und Glimepirid von 2 mg auf 4 mg täglich jeweils verblindet auftitriert.

Albiglutid wurde bei 54,6% der Patienten (165 von den insgesamt 302 Patienten in der Safety-Population) und Glimepirid bei 56,0% der Patienten (172 von den insgesamt 307 Patienten in der Safety-Population) auftitriert. Bei den Patienten mit einer Dosistitration war die mittlere Albiglutid-Dosis an Woche 104 40,52 mg, die mittlere Glimepirid-Dosis an Woche 104 war 3,076 mg.

HARMONY 3 war eine multinationale Studie und wurde in 289 Zentren in 10 Ländern (USA, Mexiko, Südafrika, Peru, Russland, Philippinen, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Hong Kong, Spanien) durchgeführt. 6 der Patienten stammten aus 4 Zentren in Deutschland. Mit 72,2% war der Großteil aller Patienten von weißer Hautfarbe (70,5% im Albiglutid- und 73,9% im Glimepirid-Arm). Um zu überprüfen, ob in den ethnischen Subgruppen unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden, wurde für den primären und alle weiteren Endpunkte jeweils ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest durchgeführt, deren Ergebnisse später dargestellt werden. Es gibt keinen medizinischen Grund anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zu den Analysen von HARMONY 3

Es wurden diejenigen Analysen benutzt, die zu regulatorischen Behörden für das Zulassungsverfahren eingereicht wurden und die Grundlage der europäischen Zulassung/der deutschen Fachinformation bilden. Dies bedeutet, dass die Datenbank geschlossen und analysiert wurde, nachdem alle Patienten Woche 104 erreicht hatten. In der Safety-Population befinden sich daher Patienten, die Daten nach Woche 104 (maximal bis Woche 164) beigesteuert haben. Dieser Datenschnitt war am 13.01.2012. Die Studie wurde danach verblindet bis zum Erreichen der im Protokoll vorgeschriebenen Dauer fortgesetzt. Der Studienbericht basiert auf diesem Datenschnitt (⁹GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Mittlerweile ist auch der ergänzende Studienbericht für die Dauer von drei Jahren verfügbar und steht in Modul 5 zur Verfügung (¹⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Weiterhin ist zu beachten, dass die Publikation für HARMONY 3 (⁴⁸Ahren et al. 2014) einen Datenschnitt zur Woche 104 benutzt hat und keine Daten nach Woche 104 in die Analysen gingen. Daraus, und aus unterschiedlichen statistischen Modellen, ergeben sich im Einzelfall geringfügige Unterschiede in den Ergebnissen, auf die im weiteren Verlauf des Moduls 4 wo relevant per Fußnote in Tabellen speziell hingewiesen wird.

Die ITT-Population umfasste in der HARMONY 3 Studie alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und bei denen der Ausgangswert und mindestens ein weiterer Wert des primären Endpunktes vorlag (HbA1c). Die ITT-Definition entsprach damit nicht der strengen Verwendung des ITT-Prinzips, bei der alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet werden. Um den Nichtberücksichtigungsanteil der Patienten möglichst niedrig zu halten, wurden alle Endpunkte außer dem primären Endpunkt HbA1c-Veränderung und der Gewichtsveränderung auf Basis der Safety-Population analysiert. Die Safety-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet wurden. Die jeweilige Anzahl der Patienten in den entsprechenden Populationen ist in Abbildung 4-21 dargestellt.

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 Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: 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			
HARMONY 3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei HARMONY 3 handelte sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene Studie HARMONY 3 deshalb als niedrig eingeschätzt.

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.

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-mortalität	Zerebrale Mor-bidität ¹³	Kardiale Morbi-dität ¹⁴	Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]	Myokard-infarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	Myokard-infarkte (alle, adjudiziert) [MACE]
HARMONY 3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Nierenfunktions-störung ¹⁵	HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert	HbA1c Behand-lungsziel <6,5% [%]	HbA1c Behand-lungsziel <7,0% [%]	HbA1c Behand-lungsziel <7,5% [%]	Therapie-abbrüche	Gewichts-veränderung vom Ausgangswert
HARMONY 3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Hyperglykämie-Notfälle [n, %]	Hypoglykämien schwer	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl
HARMONY 3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse	Therapie-abbrüche aufgrund uner-wünschter Er-gebnisse	Reaktionen an Injektionsstelle	Pankreatitis
HARMONY 3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹³ Schwerwiegende zerebrale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.

¹⁴ Schwerwiegende kardiale Ereignisse; MedDRA SOC „Herzkrankungen“, ohne Todesfälle.

¹⁵ Schwerwiegende renale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Todesfälle seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter Notfallmedikation.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt ‚Gesamtmortalität‘ kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zudem stellt die Feststellung des Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimpepid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimpepid			
	302	3 (1,0)	307	3 (1,0)	1,02 [0,21; 5,00]	1,02 [0,20; 5,08]	0,00 [-0,02; 0,02]	>0,9999
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-1.2								

Es gab sowohl in der Albiglutid-Gruppe als auch im Vergleichsarm jeweils 3 Todesfälle (1%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

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

4.3.1.3.1.2 Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT

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 zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem zerebralen Ereignis seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Klassifizierung der zerebralen Morbidität erfolgte standardisiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Organklassensystem für Erkrankungen des Nervensystems. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Es wurden nicht tödliche, schwerwiegende Ereignisse ausgewertet.

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 zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Der Endpunkt wurde anhand des MedDRA Organklassensystem für Erkrankungen des Nervensystems klassifiziert. Da die nicht-tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse ausgewertet wurden, kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle

Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] 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 zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	5 (1,7)	307	2 (0,7)	2,54 [0,50; 13,00]	2,57 [0,49; 13,34]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2827
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um nicht tödliche, schwerwiegende, zerebrale Ereignisse auf Organklassenebene, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs.=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.4								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 5 Patienten mit zerebralen Ereignissen (1,7%), in der Glimepirid-Gruppe waren es 2 Patienten (0,7%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.3 Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Klassifizierung der kardialen Morbidität erfolgte standardisiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Organklassensystem für Herzerkrankungen. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Es wurden nicht tödliche, schwerwiegende Ereignisse ausgewertet.

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behand-

lung durchgehend verblindet. Der Endpunkt wurde anhand des MedDRA Organklassensystem für Herzerkrankungen klassifiziert. Da die nicht-tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse ausgewertet wurden, kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimепирид		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирид			
	302	8 (2,6)	307	3 (1,0)	2,71 [0,73; 10,12]	2,76 [0,72; 10,49]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1395
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um nicht tödliche, schwerwiegende, kardiale Ereignisse auf Organklassenebene, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs.=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.5								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 8 Patienten mit kardialen Ereignissen (2,6%); in der Glimепирид-Gruppe waren es 3 Patienten (1,0%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.4 Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT

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 Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einem nicht-tödlichen Schlaganfall seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Alle MACE- (major adverse cardiac events) Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüfarzt, wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15]	3,07 [0,32; 29,68]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3697
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.6								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 3 Patienten mit nicht-tödlichen Schlaganfällen (1,0%); in der Glimepirid-Gruppe war es 1 Patient (0,3%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.5 Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Schlaganfall seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Alle MACE- (major adverse cardiac events) Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Schlaganfälle (alle, adjudiziert, [MACE]‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüfarzt, wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden

Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15]	3,07 [0,32; 29,68]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3697
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.7								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 3 Patienten mit Schlaganfällen (1,0%); in der Glimepirid-Gruppe 1 Patient (0,3%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.6 Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Alle MACE- (major adverse cardiac events) Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert, [MACE]‘, wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüferarzt, wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten

ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	4 (1,3)	307	1 (0,3)	4,07 [0,46; 36,17]	4,11 [0,46; 36,96]	0,01 [0,00; 0,02]	0,2134
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.8								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 4 Patienten mit nicht tödlichen Myokardinfarkten (1,3%); in der Glimepirid-Gruppe war es 1 Patient (0,3%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.7 Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Myokardinfarkt seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Alle MACE- (major adverse cardiac events) Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] 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
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüfarzt wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung füh-

renden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	4 (1,3)	307	1 (0,3)	4,07 [0,46; 36,17]	4,11 [0,46; 36,96]	0,01 [0,00; 0,02]	0,2134
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.9								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 4 Patienten mit Myokardinfarkten (1,3%). In der Glimepirid-Gruppe war es 1 Patient (0,3%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.8 Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Klassifizierung der Nierenfunktionsstörung erfolgte standardisiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Organklassensystem für Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Es wurden nicht tödliche, schwerwiegende Ereignisse ausgewertet.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Nierenfunktionsstörung [MedDRA]‘ wird als niedrig bewertet. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt wurde anhand des MedDRA Organklassensystem für Erkrankungen der Nieren und Harnwege klassifiziert. Da die nicht-tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse ausgewertet wurden, kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer

Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,18]	1,02 [0,06; 16,33]	0,00 [-0,01; 0,01]	>0,9999
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um nicht tödliche, schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.11								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 1 Patient mit Nierenfunktionsstörung (0,3%), ebenso in der Glimepirid-Gruppe (0,3%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.9 HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	<p>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 war primärer Endpunkt.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und Woche 104 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenz.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und definierten Studienvisiten bis Woche 104 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenzen zur Darstellung der HbA1c-Veränderung im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Falls der Wert von Woche 104 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 104 berücksichtigt (LOCF).</p> <p>Von Patienten, die vor Woche 104 eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhielten, wurde für die Analyse des primären Endpunkts der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Notfalls bis Woche 104 weitergeführt (LOCF).</p>

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	297	8,09 (0,803)	7,46 (1,140)	-0,63 (0,066) [-0,76; -0,50]	302	8,12 (0,843)	7,75 (1,252)	-0,38 ⁴ (0,066) [-0,50; -0,25]	-0,26 ⁴ [-0,44; -0,08]	-0,23 [-0,39; -0,07]	0,0058 ⁵
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p>¹ Basierend auf Varianzanalyse mit Behandlung als einzigem Faktor: Veränderung=Behandlung.</p> <p>² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p>³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p>⁴ Unterscheidet sich geringfügig von der Publikation, da die präspezifizierte Analyse für den primären Endpunkt ein Kovarianzanalyse-Modell mit Baseline HbA1c, Alter kategorisiert, Region und Herzinfarkt in Anamnese war (⁴⁸Ahren et al. 2014).</p> <p>⁵ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square, MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error</p>											
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1											

Es zeigte sich für den primären Studienendpunkt HbA1c Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid basierend auf dem t-Test der Mittelwertdifferenzen (p-Wert von 0,0058).

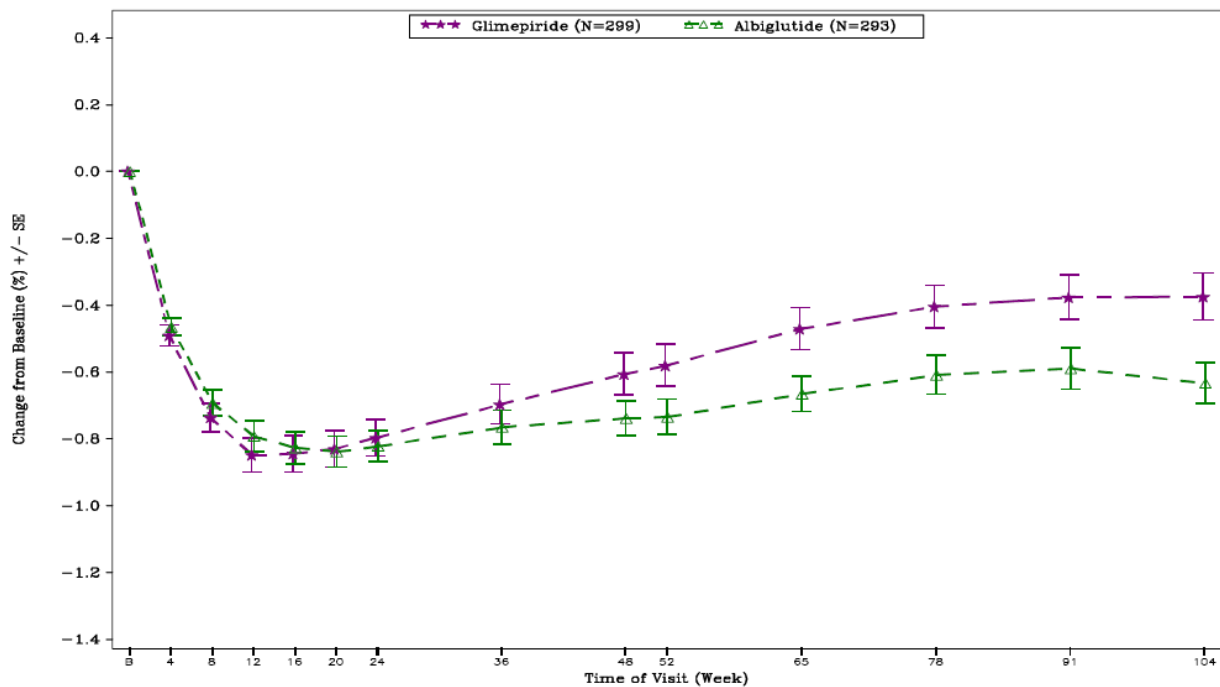


Abbildung 4-2: HARMONY 3: Verlaufsdiagramm der Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104, ITT-Population LOCF

HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin A1c; *ITT*=Intention to treat; *LOCF*=Last observation carried forward; *SE*=Standard Error

Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Abbildung PR20-2.1

Ein Rückgang des HbA1c vom Ausgangswert im Vergleich zu Woche 104 konnte sowohl für Glimepirid als auch für Albiglutid beobachtet werden. Zu Beginn unterschieden sich die Verbesserungen kaum. Nach ca. 24 Wochen zeigte sich in den beobachteten Populationen (ITT-Population LOCF) jedoch ein vorteilhafterer Langzeitverlauf zugunsten von Albiglutid im Vergleich mit Glimepirid. Dieser blieb bis zum Ende der Beobachtung bei Woche 104 bestehen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.10 HbA1c Behandlungsziel <6,5% – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten bis mindestens Woche 104, die ein Behandlungsziel von HbA1c <6,5% erreichten. Die Analyse basierte auf der Safety-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5% 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <6,5%‘ wird als niedrig bewertet. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population (LOCF), die alle Patienten mit mindestens

einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5% für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	302/ 293	50 (17,1)	307/ 299	40 (13,4)	0,78 [0,53; 1,15]	0,75 [0,48; 1,18]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,2522
N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.7								

In der HARMONY 3 Studie erreichten in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 50 Patienten ein HbA1c Behandlungsziel von <6,5% (17,1%); in der Glimepirid-Gruppe waren es 40 Patienten (13,4%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.11 HbA1c Behandlungsziel <7,0% – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten bis mindestens Woche 104, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,0% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0%‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population (LOCF), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studi-

enmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	302 / 293	113 (38,6)	307 / 299	94 (31,4)	0,82 [0,65; 1,02]	0,73 [0,52; 1,03]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,0710
N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF), Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104 ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.8								

In der HARMONY 3 Studie erreichten in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 113 Patienten ein HbA1c Behandlungsziel <7,0% (38,6%); in der Glimepirid-Gruppe waren es 94 Patienten (31,4%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.12 HbA1c Behandlungsziel <7,5% – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten bis mindestens Woche 104, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,5% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,5%‘ wird als niedrig bewertet. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population (LOCF), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen

Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	302 / 293	172 (58,7)	307 / 299	147 (49,2)	0,84 [0,72; 0,97]	0,68 [0,49; 0,94]	-0,10 [-0,18; -0,02]	0,0211 ²
N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF), Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; SH=Sulfonylharnstoff; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.9								

In der HARMONY 3 Studie erreichten in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 172 Patienten ein HbA1c Behandlungsziel <7,5% (58,7%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 147 Patienten (49,2%). Für alle drei Effektschätzer waren die Unterschiede zum Vorteil von Albiglutid statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.13 Therapieabbrüche – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten, welche dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Analyse des Endpunktes basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Der Endpunkt Abbruch wurde unabhängig von seinem Grund analysiert. Im Abschnitt 4.3.1.3.1.24 werden Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gesondert untersucht.

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Therapieabbrüche‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfärzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Außerdem stellen Therapieabbrüche ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des

Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	87 (28,8)	307	89 (29,0)	0,99 [0,77; 1,27]	0,99 [0,70; 1,41]	0,00 [-0,07; 0,07]	>0,9999
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-1.3								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 87 Patienten mit Therapieabbrüchen (28,8%); in der Glimepirid-Gruppe waren es 89 Patienten (29,0%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

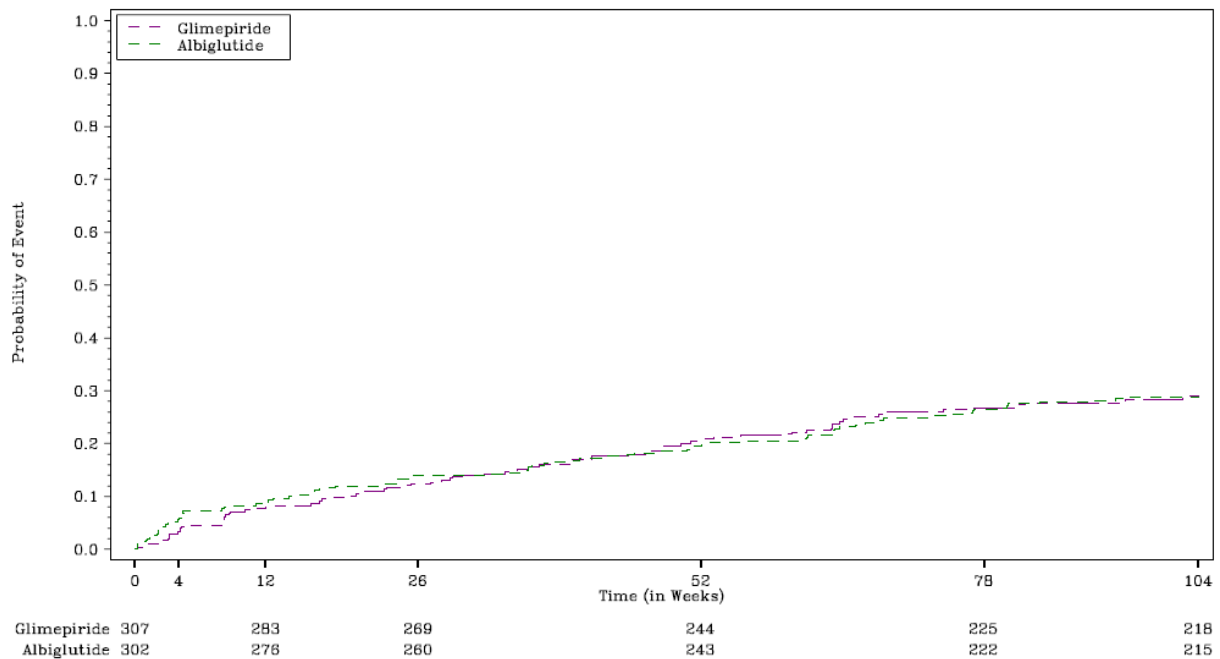


Abbildung 4-3: HARMONY 3: Kaplan-Meier Kurve der Therapieabbrüche bis Woche 104, Safety-Population

Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Abbildung PR20-1.1

In HARMONY 3 waren während der gesamten Beobachtungszeit von 104 Wochen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche in der Safety-Population zwischen Albiglutid und Glimpepirid vergleichbar.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.14 Gewichtsveränderung vom Ausgangswert – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Messung des Körpergewichts in kg und Berechnung der gemittelten Differenz von Woche 104 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Falls der Wert von Woche 104 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 104 berücksichtigt (LOCF).

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Die Analyse des Endpunkts auf der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	297	89,61 (18,384)	88,43 (18,473)	-1,18 (0,246) ⁴ [-1,67; -0,70]	302	91,88 (20,512)	93,03 (20,774)	1,15 (0,243) ⁴ [0,67; 1,63]	-2,33 [-3,01; -1,65]	-0,55 [-0,71; -0,39]	<0,0001 ⁵
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p>¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung.</p> <p>² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p>³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p>⁴ Unterscheidet sich (geringfügig) von der Publikation, da die präspezifizierte Analyse dieses Endpunkts ein Kovarianzanalyse-Modell mit Baseline HbA1c und Baseline Gewicht, Alter kategorisiert, Region und Herzinfarkt in Anamnese war (⁴⁸Ahren et al. 2014).</p> <p>⁵ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square, MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error</p>											
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.2											

In der HARMONY 3 Studie zeigte sich für den Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid im Vergleich zu Glimpirid basierend auf dem t-Test der Mittelwertdifferenzen (-2,33 kg; p-Wert <0,0001).

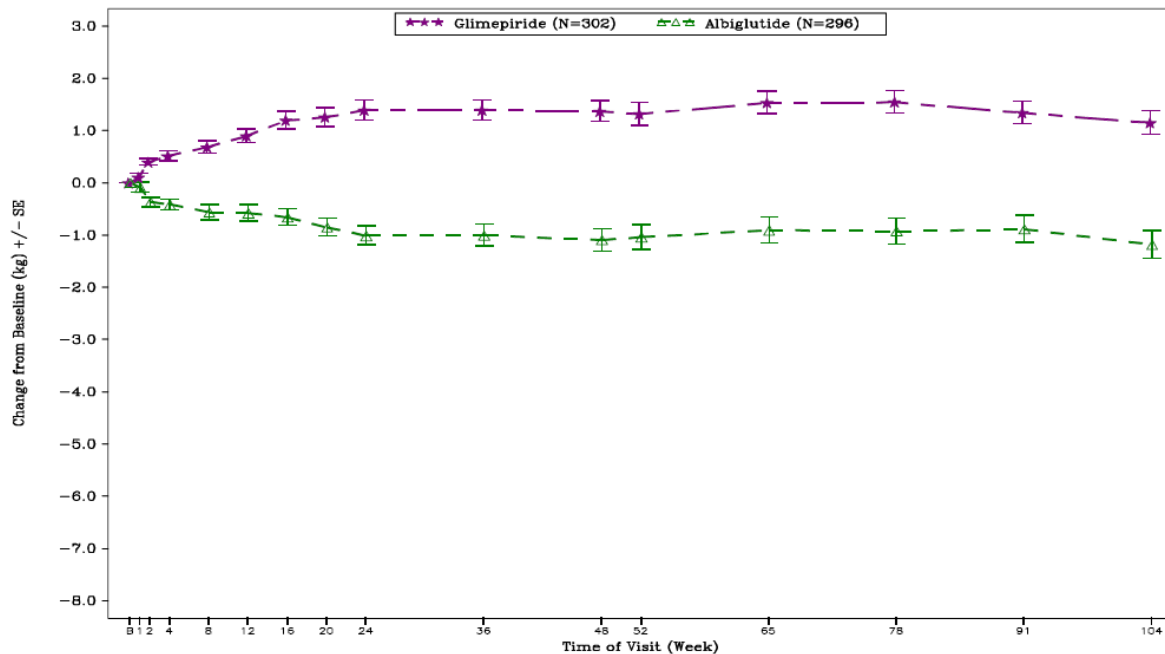


Abbildung 4-4: HARMONY 3: Verlaufsdiagramm der Veränderung des Gewichts vom Ausgangswert bis Woche 104, ITT-Population LOCF

ITT=Intention to treat; kg=Kilogramm; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Abbildung PR20-2.3

Über eine Dauer von 104 Wochen zeigte sich für die Albiglutid-Gruppe ein anhaltender Gewichtsverlust, wohingegen für die Patienten mit Glimpirid eine Gewichtszunahme zu beobachten war.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.15 Hyperglykämie-Notfälle – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Endpunkt Hyperglykämie-Notfälle

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die eine Hyperglykämie-Notfall-Medikation (d.h. eine zur Studienintervention zusätzliche Diabetesmedikation) seit Beginn der Behandlung bis mindestens Woche 104 erhielten.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Die Bedingungen für eine Hyperglykämie-Notfallmedikation waren bis und mit Woche 4 ein einzelner Nüchternblutzucker-Wert von ≥ 280 mg/dl (bestätigt durch einen zweiten Wert innerhalb von 7 Tagen), nach Woche 4 bis <Woche 12 ein einzelner Nüchternblutzucker-Wert von ≥ 250 mg/dl (bestätigt durch einen zweiten Wert innerhalb von 7 Tagen) UND eine vorangegangene Dosistitration für mindestens 4 Wochen, ab Woche 12 bis <Woche 24 ein HbA1c-Wert $\geq 8,5\%$ mit einer $\leq 0,5\%$ Verringerung vom Ausgangswert UND eine vorangegangene Dosistitration für mindestens 4 Wochen, ab Woche 24 bis <Woche 104 ein HbA1c-Wert $\geq 8,5\%$ UND eine vorangegangene Dosistitration für mindestens 4 Wochen.</p>

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hyperglykämie-Notfälle 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hyperglykämie-Notfälle‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Der HbA1c- und Nüchternblutzucker-Wert, die als Kriterien zur Definition eines Hyperglykämie-Notfalls herangezogen wurden, stellen außerdem objektive Laborparameter dar, die im zentralen Labor verblindet gemessen wurden. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Hyperglykämie-Notfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	70 (23,2) ²	307	85 (27,7) ²	0,84 [0,64; 1,10]	0,79 [0,55; 1,14]	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,2266
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Unterscheidet sich (geringfügig) von der Publikation, da Zahlen in der Publikation Kaplan Meier-Schätzer sind (⁴⁸ Ahren et al. 2014). Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.3								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 70 Patienten, die eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhalten hatten (23,2%); in der Glimepirid-Gruppe waren es 85 Patienten (27,7%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

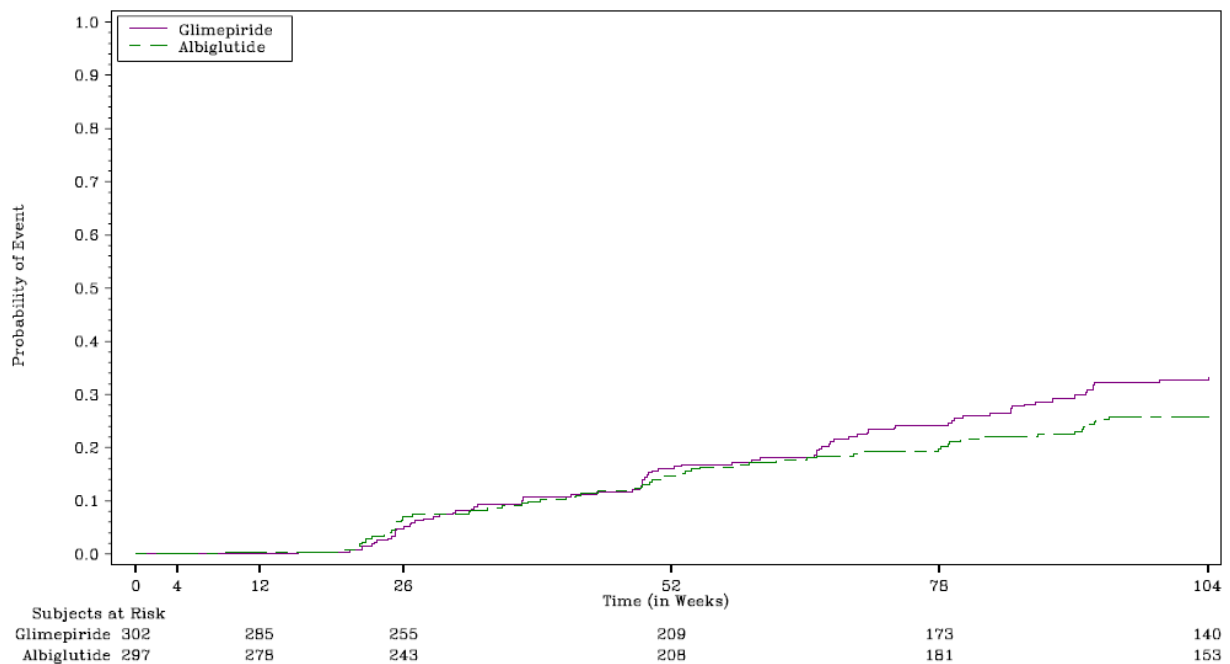


Abbildung 4-5: HARMONY 3: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur Hyperglykämischen Notfallmedikation bis Woche 104, ITT-Population

ITT=Intention to treat

Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Abbildung PR20-2.4

Mit zunehmender Studiendauer nahm die Wahrscheinlichkeit zu, eine Hyperglykämie-Notfallmedikation zu erhalten, mit einem erkennbaren Vorteil für Albiglutid spätestens ab Woche 78.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.16 Hypoglykämien schwer – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien schwer

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer schweren Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Die Schwere der Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) beurteilt, wobei schwere Hypoglykämie definiert ist als ‚benötigt Hilfe einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für wiederbelebende Maßnahmen‘.

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien schwer 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hypoglykämien schwer‘ wird als niedrig bewertet. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Es ergibt sich außerdem aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhal-

tenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien schwer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	keine Ereignisse	307	keine Ereignisse	-	-	-	-
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis entsprechend der Definition gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104'; Tabelle PR20-3.13								

Es gab weder in der Albiglutid-Gruppe noch in der Glimepirid-Gruppe bis mindestens Woche 104 schwere Hypoglykämien.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.17 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer nicht schweren (benötigt keine Fremdhilfe), von typischen, wahrscheinlichen oder relativen Symptomen begleiteten Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch‘ wird als niedrig bewertet. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie defi-

nierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	19 (6,3) ²	307	73 (23,8) ²	0,26 [0,16; 0,43]	0,22 [0,13; 0,37]	-0,17 [-0,23;-0,12]	<0,0001 ³
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Unterscheidet sich (geringfügig) von der Publikation, da Zahlen in der Publikation einen Datenschnitt genau zum Zeitpunkt Woche 104 hatten und keine Daten von Patienten >Woche 104 zur Analyse beigetragen haben (⁴⁸Ahren et al. 2014). ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.14								

In der HARMONY 3 Studie hatten in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 19 Patienten nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (6,3%); in der Glimepirid-Gruppe waren es 73 Patienten (23,8%). Das Relative Risiko war 0,26. Alle drei Effektschätzer zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid. Abbildung 4-6 zeigt den Zeitverlauf der nicht-schweren symptomatischen Hypoglykämien in HARMONY 3.

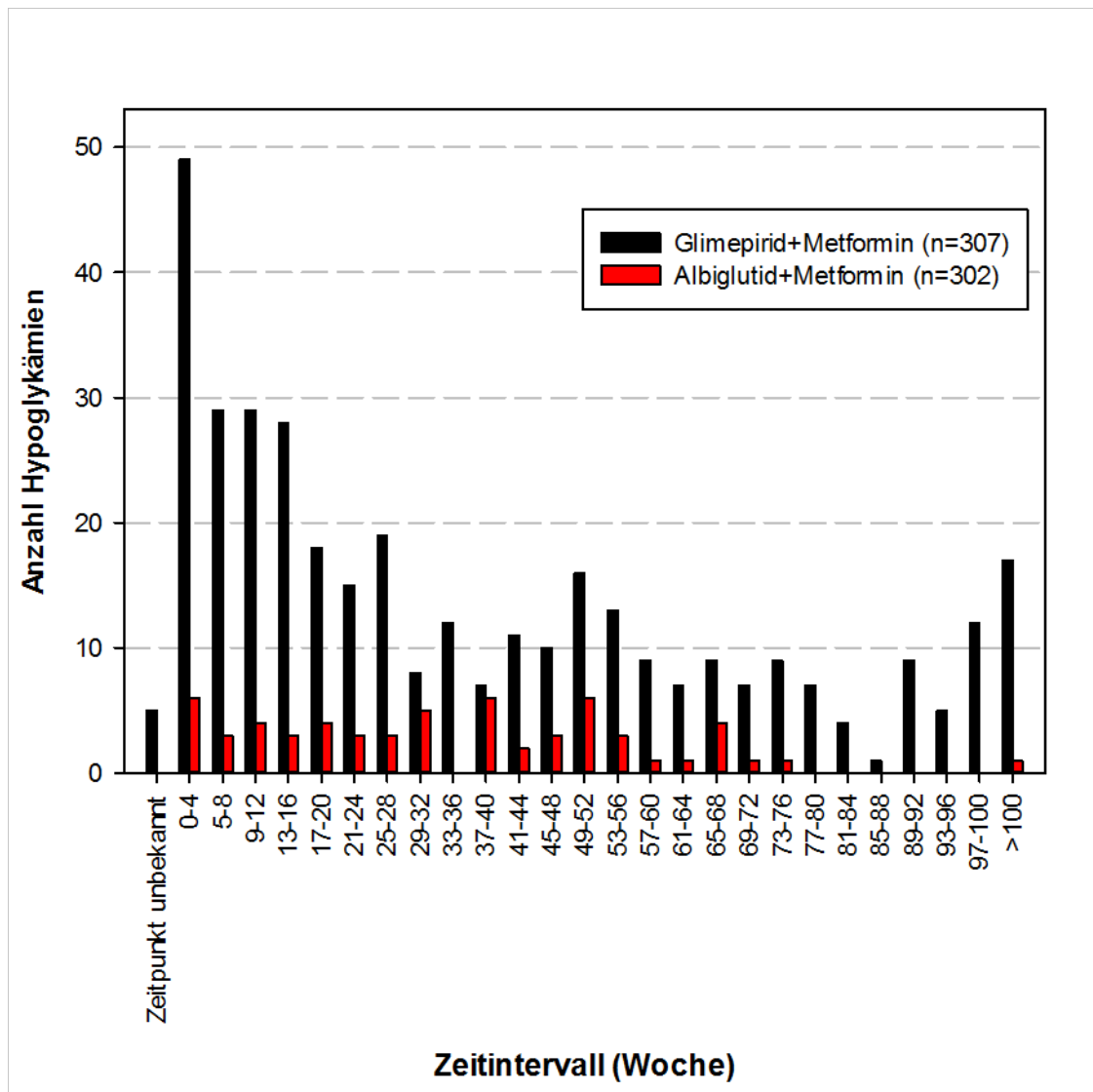


Abbildung 4-6: Zeitverlauf der nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien in HARMONY 3 (bis Woche 104, Safety-Population)

Quelle: ⁽⁵¹⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014)

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.18 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer nicht schweren Hypoglykämie (benötigt keine Fremdhilfe) seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104, die durch eine gemessene Blutzuckerkonzentration ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) bestätigt wurde. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine An-

zeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimепирид		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирид			
	302	13 (4,3)	307	58 (18,9)	0,23 [0,13; 0,41]	0,19 [0,10; 0,36]	-0,15 [-0,20;-0,10]	<0,0001 ²
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.15								

In der HARMONY 3 Studie wurden in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 13 Patienten mit nicht schweren, bestätigten (≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien (4,3%) verzeichnet. In der Glimепирид-Gruppe waren es 58 Patienten (18,9%). Alle drei Effektschätzer zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.19 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl – RCT

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer nicht schweren Hypoglykämie (benötigt keine Fremdhilfe) seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104, die durch eine gemessene Blutzuckerkonzentration ≤ 54 mg/dl (3,0 mmol/l) bestätigt wurde. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hy-

poglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	25 (8,1)	0,12 [0,04; 0,40]	0,11 [0,03; 0,38]	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001 ²
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.16								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 3 Patienten mit nicht schweren, bestätigten (≤ 54 mg/dl) Hypoglykämien (1,0%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 25 Patienten (8,1%). Alle drei Effektschätzer zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.20 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer nicht schweren (benötigt keine Fremdhilfe), von typischen, wahrscheinlichen oder relativen Symptomen begleiteten Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104, die durch eine gemessene Blutzuckerkonzentration ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) bestätigt wurde. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl‘ wird in als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	9 (3,0)	307	55 (17,9)	0,17 [0,08; 0,33]	0,14 [0,07; 0,29]	-0,15 [-0,20; -0,10]	<0,0001 ²
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104'; Tabelle PR20-3.17								

In der HARMONY 3 Studie hatten in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 9 Patienten nicht schwere, symptomatische, bestätigte (≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien (3,0%). In der Glimperid-Gruppe waren es 55 Patienten (17,9%). Alle drei Effektschätzer zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.21 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten mit einer nicht schweren (benötigt keine Fremdhilfe), von typischen, wahrscheinlichen oder relativen Symptomen begleiteten Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104, die durch eine gemessene Blutzuckerkonzentration ≤ 54 mg/dl (3,0 mmol/l) bestätigt wurde. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	24 (7,8)	0,13 [0,04; 0,42]	0,12 [0,04; 0,40]	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001 ²
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.18								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 3 Patienten mit nicht schweren, symptomatischen, bestätigten (≤ 54 mg/dl) Hypoglykämien (1,0%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 24 Patienten (7,8%). Alle drei Effektschätzer zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.22 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig bewertet. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	261 (86,4)	307	261 (85,0)	1,02 [0,95; 1,08]	1,12 [0,71; 1,77]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,6445
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.1								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 261 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (86,4%). In der Glimepirid-Gruppe waren es ebenso viele Patienten (85,0%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.23 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ungewolltes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit dem Tod endete - lebensbedrohlich war - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte - eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder - eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellt. <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Außerdem kann bei schwerwiegenden Ereignissen von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zuge-

führt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	38 (12,6) ²	307	30 (9,8) ²	1,29 [0,82; 2,02]	1,33 [0,80; 2,21]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,3041
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Unterscheidet sich geringfügig von der Publikation, da Zahlen in der Publikation einen Datenschnitt genau zum Zeitpunkt Woche 104 hatten und keine Daten von Patienten >Woche 104 zur Analyse beigetragen haben (⁴⁸ Ahren et al. 2014). Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.2								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 38 Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (12,6%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 30 Patienten (9,8%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.24 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Anzahl und Anteil der Patienten, welche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Sa-

fety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	20 (6,6)	307	14 (4,6)	1,45 [0,75; 2,82]	1,48 [0,74; 3,00]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,2933
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die unter Behandlung auftraten. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; SH=Sulfonylharnstoff; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.3								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 20 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (6,6%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 14 Ereignisse (4,6%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.25 Reaktionen an Injektionsstelle – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle seit Beginn der Behandlung bis mindestens Woche 104 aufwiesen.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit Hilfe von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Reaktionen an Injektionsstelle‘ wird als niedrig bewertet. Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population,

die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	52 (17,2)	307	24 (7,8)	2,20 [1,39; 3,48]	2,45 [1,47; 4,10]	0,09 [0,04; 0,15]	0,0005 ²
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.10								

Es gab in der Albiglutid-Gruppe bis mindestens Woche 104 52 Patienten mit Reaktionen an einer Injektionsstelle (17,2%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 24 Patienten (7,8%). Alle Effektschätzer waren statistisch signifikant zum Nachteil von Albiglutid. Bei diesem Endpunkt ist zu berücksichtigen, dass wegen der Verblindung Patienten im Glimepirid-Arm Placebo-Injektionen erhielten, die bei einer oralen Therapie ansonsten nicht nötig wären. Dieser Endpunkt ist daher besser zu interpretieren, wenn man sich lediglich beschreibend die Raten im Albiglutid-Arm ansieht und auch die Schwere der Ereignisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3). Wegen besonderem Interesse dieses Endpunktes bei einer injizierten Therapie wurde er der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1.26 Pankreatitis – RCT

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Endpunkt Pankreatitis

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Pankreatitis seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104.</p> <p>Pankreatitis wurde zusätzlich durch ein unabhängiges verblindete Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt. Unklare Fälle von Pankreatitis wurden ebenfalls vom Komitee beurteilt.</p> <p>Es werden Prüfarzt-identifizierte und Prüfarzt-identifizierte adjudizierte Ereignisse berichtet.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Pankreatitis 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
HARMONY 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Pankreatitis‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Pankreatitis wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee verblindet beurteilt. Die Analyse des Endpunkts auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Pankreatitis (vom Prüfarzt identifiziert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	1 (0,3) ²	307	2 (0,7) ²	0,51 [0,05; 5,58]	0,51 [0,05; 5,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	>0,9999
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² In der Publikation (⁴⁸Ahren et al. 2014) sind 6 Patienten mit Pankreatitis angegeben (n=4 im Albiglutid-Arm, n=2 im Glimepirid-Arm). Nach dem Pankreatitis Adjudizierungs-Bericht (⁵²GlaxoSmithKline (GSK) 2012), wurden davon 2 aufgrund des Kriteriums einer erhöhten Lipase und/oder Amylase (beide im Albiglutid-Arm) identifiziert und drei aufgrund von Berichten unerwünschter Ereignisse (hier als Prüfarzt-identifizierte bezeichnet, n=1 Albiglutid-Arm, n=2 Glimepirid-Arm). Nur letztere wurden hier ausgewertet. Der in der Publikation zusätzlich erwähnte Patient im Albiglutid-Arm wurde vom Studienmonitor der Adjudizierung zugeführt, obwohl er nicht die präspezifizierten Kriterien für die Pankreatitis-Adjudizierung erfüllte (Patient 7764753989). Er konnte deshalb in der hier vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden. Die Daten für das Pankreatitis Adjudizierungs-Komitee wurden speziell für die Beurteilung aus allen relevanten Studien aufbereitet. Die Fälle, die aufgrund der erhöhten Enzymwerte identifiziert wurden, konnten auf Studienebene deshalb nicht in die Auswertung einbezogen werden.</p> <p>Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104.</p> <p>ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.12								

In der Albiglutid-Gruppe gab es bis mindestens Woche 104 1 Patient mit Pankreatitis (0,3%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 2 Patienten (0,7%). In allen Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Prüfarzt-identifizierte und adjudizierte Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	1 (0,3) ²	307	0 ²	n.a.	n.a.	0,00 [0,00; 0,01]	0,4959
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Von den ursprünglich 6 Patienten, die adjudiziert wurden, wurde kein Patient in der Glimepirid-Gruppe als Patient mit Pankreatitis bestätigt. In der Albiglutid-Gruppe wurden 3 Patienten mit Pankreatitis bestätigt, davon 2 als wahrscheinlich Medikamenten-assoziiert (⁴⁸Ahren et al. 2014). 2 der 3 Patienten mit Pankreatitis waren dabei aufgrund des Kriteriums Lipase/Amylase-Erhöhung identifiziert worden (⁵²GlaxoSmithKline (GSK) 2012) und konnten in der hier vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden (Für weitere Details, siehe auch Fußnote 2, Tabelle 4-91). Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104, die durch das Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) adjudiziert wurden und als eindeutiges oder wahrscheinliches Pankreatitis Ereignis mit mindestens einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilt wurden. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.19								

Nachdem die Daten zu den Pankreatitis-Ereignissen durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjunction Committee) beurteilt wurden, reduzierten sich die Ereignisse, die als eindeutiges oder wahrscheinliches Pankreatitis-Ereignis beurteilt wurden, im Glimepirid-Arm von 2 (0,7%) auf 0 (⁵³GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sowohl für die Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur eine Studie vorlag.

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.

Folgende Subgruppen wurden für den **primären** Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert im Rahmen der für die Nutzenbewertung neu durchgeführten Analysen für HARMONY 3 analysiert:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- HbA1c-Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%)
- Ethnie (Nicht-Weiß, Weiß)
- Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West)
- Diabetesdauer (<3 Jahre, 3 bis ≤7 Jahre, >7 Jahre)
- Ethnie (Schwarz, andere Nichtweiß, Weiß)
- Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino)
- BMI-Kategorie (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²)

Dabei handelte es sich um die für ein Dossier generell geforderten Faktoren Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (hier definiert als HbA1c-Ausgangswert), die auch bereits im Studienprotokoll festgelegt waren. Anstelle des vierten für ein Dossier geforderten Faktors Zentrums- und Ländereffekte, wurde der Faktor Ethnie neu in die Merkmale Nicht-Weiß und Weiß definiert und analysiert. Zusätzlich wurden alle für den primären Endpunkt im Studienprotokoll a priori festgelegten Faktoren analysiert.

Für alle eingeschlossenen weiteren Endpunkte wurden die folgenden für ein Dossier geforderten Subgruppen dargestellt:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- HbA1c Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%), als Parameter der Krankheitsschwere
- Ethnie (Nicht-Weiß, Weiß), als Proxy für Zentrums- und Ländereffekte (siehe Text unten)

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung wurde zusätzlich die Subgruppe BMI-Kategorie dargestellt.

Auch hier wurde anstelle des vierten für ein Dossier geforderten Faktors Zentrums- und Ländereffekte der Faktor Ethnie neu in die Merkmale Nicht-Weiß und Weiß definiert und analysiert. Der Faktor Ländereffekte hätte zu sehr unbalancierten Patientenzahlen in den Subgruppen geführt, weswegen die Ethnie als Proxy herangezogen wurde.

Die Trennpunkte zur Kategorisierung der Merkmale entsprachen den Trennpunkten der im jeweiligen Studienprotokoll vordefinierten Merkmale.

Voraussetzung für einen Hinweis auf unterschiedliche Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,10$).

Die Ergebnisse der Analysen für den jeweiligen Endpunkt sind am Ende des zugehörigen Kapitels zusammengefasst.

Eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Subgruppen und Trennpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.5.

Da zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin nur 1 geeignete Studie gefunden wurde, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung von Albiglutid keine Meta-Analyse und somit auch keine Meta-Analyse von Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

In den untersuchten Gruppen starben in HARMONY 3 6 Patienten. Wegen dieser geringen Anzahl an beobachteten Todesfällen wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtmortalität durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-1.2

4.3.1.3.2.2 Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 7 Patienten mit einem zerebralen Ereignis. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.4

4.3.1.3.2.3 Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 11 Patienten mit einem kardialen Ereignis. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.5

4.3.1.3.2.4 Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 4 Patienten mit einem nicht tödlichen Schlaganfall. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.6

4.3.1.3.2.5 Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 4 Patienten mit einem Schlaganfall. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.7

4.3.1.3.2.6 Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 5 Patienten mit einem nicht tödlichen Myokardinfarkt. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.8

4.3.1.3.2.7 Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 5 Patienten mit einem Myokardinfarkt. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.9

4.3.1.3.2.8 Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 2 Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.11

4.3.1.3.2.9 Hypoglykämien schwer – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 keine Patienten mit einem schweren hypoglykämischen Ereignis.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.13

4.3.1.3.2.10 Pankreatitis – RCT

In den untersuchten Gruppen gab es in HARMONY 3 3 Patienten mit Prüfarzt-identifizierter Pankreatitis. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit dem Ereignis wurden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pankreatitis durchgeführt.

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.12

4.3.1.3.2.11 Therapieabbrüche – RCT

Da die Gründe für einen Therapieabbruch verschieden sein können, handelt es sich um eine heterogene Patientengruppe von Therapie-Abbrechern; der häufigste Grund war das Zurückziehen der Einwilligung. Dies würde die Interpretation der Interaktions-Analysen erschweren. Daher wurde auf eine Subgruppen-Analyse dieses Endpunktes verzichtet. Es wurden allerdings Subgruppen-Analysen für den Endpunkt *Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse* durchgeführt, die einer Interpretation leichter zugänglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.25).

Quelle: Studienbericht HARMONY 3 / GLP112753 (2 Jahres Report), Tabelle 14.1-1.1.1, Seite 721-723

4.3.1.3.2.12HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert, Ethnie (vordefinierte und post-hoc definierte Gruppen), Region, Diabetesdauer, Ethnizität und BMI-Kategorie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-93 bis Tabelle 4-101).

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

4.3.1.3.2.12.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimепирid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирid		
	<65 Jahre	251	8,14 (0,810)	7,52 (1,170)	-0,63 (0,072) [-0,77; -0,48]	253	8,15 (0,850)	7,87 (1,282)	-0,28 (0,071) [-0,42; -0,14]	-0,35 [-0,55; -0,14]	-0,30 [-0,47; -0,12]	0,0010 ⁴
	≥65 Jahre	46	7,82 (0,712)	7,13 (0,912)	-0,68 (0,166) [-1,01; -0,35]	49	7,98 (0,799)	7,11 (0,834)	-0,87 (0,163) [-1,19; -0,55]	0,19 [-0,17; 0,56]	0,21 [-0,19; 0,62]	0,2989
	Interaktionstest	p=0,0345										
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p>¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Alterskategorie + Behandlung*Alterskategorie.</p> <p>² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p>³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p>⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation</p> <p>Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.1</p>												

4.3.1.3.2.12.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid				Met + Glimепirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid		
	Weiblich	163	8,09 (0,820)	7,45 (1,217)	-0,65 (0,089) [-0,82; -0,47]	147	8,12 (0,863)	7,70 (1,136)	-0,42 (0,094) [-0,60; -0,23]	-0,23 [-0,48; 0,02]	-0,20 [-0,43; -0,02]	0,0745
	Männlich	134	8,09 (0,785)	7,47 (1,042)	-0,62 (0,099) [-0,81; -0,42]	155	8,13 (0,827)	7,79 (1,354)	-0,34 (0,092) [-0,52; -0,16]	-0,28 [-0,55; -0,01]	-0,24 [-0,48; -0,01]	0,0406 ⁴
	Interaktionstest	p=0,7809										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Geschlecht + Behandlung*Geschlecht. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation												
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.2												

4.3.1.3.2.12.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimpepid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimpepid		
	<8,0%	155	7,46 (0,301)	7,03 (0,982)	-0,44 (0,090) [-0,61; -0,26]	144	7,40 (0,297)	7,30 (1,114)	-0,10 (0,094) [-0,28; 0,08]	-0,34 [-0,58; -0,10]	-0,32 [-0,55; -0,09]	0,0060 ⁴
	≥8,0%	142	8,77 (0,593)	7,92 (1,118)	-0,85 (0,094) [-1,03; -0,66]	158	8,77 (0,615)	8,15 (1,234)	-0,62 (0,089) [-0,79; -0,45]	-0,23 [-0,50; 0,04]	-0,19 [-0,42; 0,04]	0,1000
	Interaktionstest	p=0,5476										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + HbA1c-Kategorie + Behandlung* HbA1c-Kategorie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.3												

4.3.1.3.2.12.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid				Met + Glimепirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid		
	Nicht-Weiß	88	8,21 (0,845)	7,43 (1,150)	-0,78 (0,121) [-1,02; -0,54]	79	8,12 (0,819)	7,85 (1,222)	-0,28 (0,128) [-0,53; -0,03]	-0,50 [-0,84; -0,17]	-0,45 [-0,76; -0,15]	0,0038 ⁴
	Weiß	209	8,04 (0,781)	7,47 (1,139)	-0,57 (0,079) [-0,73; -0,42]	223	8,13 (0,853)	7,71 (1,263)	-0,41 (0,077) [-0,56; -0,26]	-0,16 [-0,38; 0,06]	-0,14 [-0,33; 0,05]	0,1504
	Interaktionstest	p=0,0988										
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p>¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Ethnie + Behandlung* Ethnie.</p> <p>² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p>³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p>⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation</p> <p>Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.4</p>												

4.3.1.3.2.12.5 Stratifiziert nach Region

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Region	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	Ex-US Region	108	8,18 (0,848)	7,30 (1,222)	-0,89 (0,109) [-1,10; -0,67]	102	8,13 (0,822)	7,82 (1,305)	-0,31 (0,112) [-0,53; -0,09]	-0,58 [-0,91; -0,25]	-0,48 [-0,76; -0,21]	0,0006 ⁴
	USA - Nord	36	8,06 (0,844)	7,54 (0,974)	-0,52 (0,190) [-0,90; -0,15]	45	8,11 (0,853)	7,52 (1,066)	-0,59 (0,168) [-0,92; -0,26]	0,06 [-0,32; 0,45]	0,07 [-0,36; 0,51]	0,7434
	USA - Südatlantik	49	8,04 (0,770)	7,40 (0,932)	-0,64 (0,163) [-0,96; -0,32]	57	7,95 (0,714)	7,76 (1,211)	-0,19 (0,151) [-0,49; 0,10]	-0,45 [-0,85; -0,05]	-0,44 [-0,83; -0,05]	0,0278 ⁴
	USA - Südzentral	46	8,32 (0,818)	7,66 (0,977)	-0,65 (0,168) [-0,98; -0,32]	49	8,21 (0,979)	7,85 (1,312)	-0,37 (0,161) [-0,68; -0,05]	-0,29 [-0,77; 0,20]	-0,24 [-0,65; 0,16]	0,2411
	USA - West	58	7,80 (0,627)	7,59 (1,326)	-0,21 (0,148) [-0,50; 0,08]	49	8,24 (0,869)	7,70 (1,304)	-0,54 (0,163) [-0,86; -0,22]	0,33 [-0,14; 0,79]	0,27 [-0,11; 0,65]	0,1652
	Interaktionstest	p=0,0093										

N=Anzahl der Patienten

¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Region + Behandlung* Region.

² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.

⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt.

ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation

Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.5

4.3.1.3.2.12.6 Stratifiziert nach Diabetesdauer (Kategorie)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Diabetesdauer (Kategorie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Diabetesdauer (Kategorie)	Met + Albiglutid				Met + Glimепirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid		
	<3 Jahre	88	8,12 (0,802)	7,41 (1,172)	-0,71 (0,123) [-0,95; -0,47]	96	7,90 (0,661)	7,73 (1,298)	-0,17 (0,116) [-0,40; 0,06]	-0,54 [-0,88; -0,20]	-0,46 [-0,76; -0,17]	0,0022 ⁴
	≥3 bis ≤7 Jahre	108	8,06 (0,865)	7,54 (1,229)	-0,52 (0,110) [-0,73; -0,30]	100	8,16 (0,881)	7,75 (1,218)	-0,41 (0,113) [-0,63; -0,18]	-0,11 [-0,44; 0,21]	-0,10 [-0,37; 0,18]	0,4899
	>7 Jahre	101	8,10 (0,740)	7,40 (1,014)	-0,69 (0,113) [-0,91; -0,47]	106	8,30 (0,916)	7,76 (1,252)	-0,54 (0,112) [-0,76; -0,32]	-0,15 [-0,44; 0,13]	-0,15 [-0,42; 0,13]	0,2932
	Interaktionstest	p=0,1329										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Kategorie der Diabetesdauer + Behandlung * Kategorie der Diabetesdauer. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation												
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.6												

4.3.1.3.2.12.7 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid				Met + Glimепirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid		
	Schwarz	48	8,18 (0,845)	7,52 (1,122)	-0,66 (0,164) [-0,98; -0,34]	36	8,07 (0,781)	8,03 (1,180)	-0,04 (0,189) [-0,42; 0,33]	-0,62 [-1,11; -0,12]	-0,54 [-0,98; -0,11]	0,0153 ⁴
	Andere Nicht-Weiß	40	8,26 (0,854)	7,34 (1,189)	-0,92 (0,179) [-1,27; -0,57]	43	8,17 (0,857)	7,70 (1,250)	-0,47 (0,173) [-0,81; -0,13]	-0,45 [-0,92; 0,01]	-0,42 [-0,85; 0,01]	0,0576
	Weiß	209	8,04 (0,781)	7,47 (1,139)	-0,57 (0,079) [-0,73; -0,42]	223	8,13 (0,853)	7,71 (1,263)	-0,41 (0,076) [-0,56; -0,26]	-0,16 [-0,38; 0,06]	-0,14 [-0,33; 0,05]	0,1504
	Interaktionstest	p=0,1794										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Ethnie + Behandlung* Ethnie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation												
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.7												

4.3.1.3.2.12.8 Stratifiziert nach Ethnizität

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnizität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnizität	Met + Albiglutid				Met + Glimpepid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimpepid		
	Spanisch/Latino	96	8,11 (0,834)	7,49 (1,385)	-0,62 (0,118) [-0,85; -0,39]	105	8,25 (0,869)	7,94 (1,335)	-0,31 (0,112) [-0,53; -0,09]	-0,31 [-0,69; 0,06]	-0,24 [-0,52; 0,04]	0,0993
	Nicht Spanisch/Latino	201	8,08 (0,790)	7,44 (1,010)	-0,64 (0,080) [-0,80; -0,48]	197	8,06 (0,824)	7,65 (1,197)	-0,41 (0,081) [-0,57; -0,25]	-0,23 [-0,43; -0,02]	-0,22 [-0,42; -0,02]	0,0282 ⁴
	Interaktionstest	p=0,6748										
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p>¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Ethnizität + Behandlung* Ethnizität.</p> <p>² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p>³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p>⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation</p> <p>Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.8</p>												

4.3.1.3.2.12.9 Stratifiziert nach BMI-Kategorie

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert, stratifiziert nach BMI-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	BMI Kategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	<25kg/m ²	13	7,83 (0,616)	6,83 (1,093)	-1,00 (0,315) [-1,62; -0,38]	16	7,96 (0,924)	7,94 (1,324)	-0,02 (0,284) [-0,58; 0,54]	-0,98 [-2,00; 0,04]	-0,72 [-1,47; 0,00]	0,0587
	≥25 bis <30 kg/m ²	79	8,17 (0,822)	7,54 (1,431)	-0,63 (0,128) [-0,88; -0,38]	95	8,13 (0,845)	7,62 (1,214)	-0,50 (0,117) [-0,73; -0,27]	-0,13 [-0,50; 0,25]	-0,10 [-0,40; 0,20]	0,5057
	≥30 bis <35 kg/m ²	106	7,99 (0,806)	7,50 (0,965)	-0,49 (0,112) [-0,71; -0,27]	82	8,09 (0,877)	7,75 (1,206)	-0,34 (0,125) [-0,59; -0,10]	-0,14 [-0,43; 0,15]	-0,14 [-0,43; 0,15]	0,3360
	≥35 kg/m ²	99	8,17 (0,798)	7,42 (1,038)	-0,74 (0,115) [-0,97; -0,52]	109	8,17 (0,810)	7,83 (1,313)	-0,34 (0,110) [-0,56; -0,13]	-0,40 [-0,71; -0,09]	-0,36 [-0,63; -0,08]	0,0111 ⁴
	Interaktionstest	p=0,1905										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + BMI Kategorie + Behandlung* BMI Kategorie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation wurden durch einen Wert vor Notfallmedikation ersetzt. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.1.9												

4.3.1.3.2.12.10 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert – RCT

Es konnte für die Subgruppen Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert, Diabetesdauer, BMI und Ethnizität keine Interaktion ($p < 0,10$) nachgewiesen werden. Für die Merkmale Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) waren die Interaktionstests signifikant (Alter: $p = 0,0345$; Region: $p = 0,0093$). Für das Merkmale Ethnie (Nicht-Weiß, Weiß) konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden ($p = 0,0988$). Für dasselbe Merkmal Ethnie in drei Kategorien (Schwarz, Andere Nicht-Weiß, Weiß), das für den primären Endpunkt präspezifiziert war, konnte jedoch keine Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.13 HbA1c Behandlungsziel $< 6,5\%$ – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel $< 6,5\%$ durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-102 bis Tabelle 4-105).

4.3.1.3.2.13.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	<65 Jahre	255/ 247	40 (16,2)	257/ 251	31 (12,4)	0,76 [0,49; 1,18]	0,73 [0,44; 1,21]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,2493
	≥65 Jahre	47/ 46	10 (21,7)	50/ 48	9 (18,8)	0,86 [0,39; 1,93]	0,83 [0,30; 2,28]	-0,03 [-0,19; 0,13]	0,8000
	Interaktionstest ²	p=0,8207							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.7.1									

4.3.1.3.2.13.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	Weiblich	167/ 162	29 (17,9)	149/ 145	15 (10,3)	0,58 [0,32; 1,03]	0,53 [0,27; 1,03]	-0,08 [-0,15; 0,00]	0,0726
	Männlich	135/ 131	21 (16,0)	158/ 154	25 (16,2)	1,01 [0,60; 1,72]	1,02 [0,54; 1,91]	0,00 [-0,08; 0,09]	>0,9999
	Interaktionstest ²	p=0,1657							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.7.2									

4.3.1.3.2.13.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	<8,0%	158/ 152	36 (23,7)	146/ 141	26 (18,4)	0,78 [0,50; 1,22]	0,73 [0,41; 1,28]	-0,05 [-0,15; 0,04]	0,3170
	≥8,0%	144/ 141	14 (9,9)	161/ 158	14 (8,9)	0,89 [0,44; 1,81]	0,88 [0,40; 1,92]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,8432
	Interaktionstest ²	p=0,6971							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.7.3									

4.3.1.3.2.13.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <6,5%, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	Nicht-Weiß	89/ 88	15 (17,0)	80/ 79	10 (12,7)	0,74 [0,35; 1,56]	0,71 [0,30 1,68]	-0,04 [-0,15; 0,06]	0,5167
	Weiß	213/ 205	35 (17,1)	227/ 220	30 (13,6)	0,80 [0,51; 1,25]	0,77 [0,45; 1,30]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,3473
	Interaktionstest ²	p=0,8716							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.7.4									

4.3.1.3.2.13.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Behandlungsziel <6,5% – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.14 HbA1c Behandlungsziel <7,0% – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-106 bis Tabelle 4-109).

4.3.1.3.2.14.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	<65 Jahre	255/ 247	88 (35,6)	257/ 251	73 (29,1)	0,82 [0,63; 1,05]	0,74 [0,51; 1,08]	-0,07 [-0,15; 0,02]	0,1260
	≥65 Jahre	47/ 46	25 (54,3)	50/ 48	21 (43,8)	0,81 [0,53; 1,22]	0,65 [0,29; 1,47]	-0,11 [-0,31;- 0,10]	0,4093
	Interaktionstest ²	p=0,7834							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.8.1									

4.3.1.3.2.14.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	Weiblich	167/ 162	64 (39,5)	149/ 145	45 (31,0)	0,79 [0,58; 1,07]	0,69 [0,43; 1,10]	-0,08 [-0,19; 0,02]	0,1516
	Männlich	135/ 131	49 (37,4)	158/ 154	49 (31,8)	0,85 [0,62; 1,17]	0,78 [0,48; 1,27]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,3812
	Interaktionstest ²	p=0,7185							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.8.2									

4.3.1.3.2.14.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	<8,0%	158/ 152	81 (53,3)	146/ 141	67 (47,5)	0,89 [0,71; 1,12]	0,79 [0,50; 1,26]	-0,06 [-0,17; 0,06]	0,3506
	≥8,0%	144/ 141	32 (22,7)	161/ 158	27 (17,1)	0,75 [0,48; 1,19]	0,70 [0,40; 1,24]	-0,06 [-0,15; 0,03]	0,2461
	Interaktionstest ²	p=0,7432							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observatin carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.8.3									

4.3.1.3.2.14.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0%, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	Nicht-Weiß	89/ 88	34 (38,6)	80/ 79	23 (29,1)	0,75 [0,49; 1,16]	0,65 [0,34; 1,25]	-0,10 [-0,24; 0,05]	0,2525
	Weiß	213/ 205	79 (38,5)	227/ 220	71 (32,3)	0,84 [0,65; 1,08]	0,76 [0,51; 1,13]	-0,06 [-0,15; 0,03]	0,1877
	Interaktionstest ²	p=0,6939							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104 . ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.8.4									

4.3.1.3.2.14.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Behandlungsziel <7,0% – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.15 HbA1c Behandlungsziel <7,5% – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-110 bis Tabelle 4-113).

4.3.1.3.2.15.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	<65 Jahre	255/ 247	139 (56,3)	257/ 251	111 (44,2)	0,79 [0,66; 0,94]	0,62 [0,43; 0,88]	-0,12 [-0,21; -0,03]	0,0073 ³
	≥65 Jahre	47/ 46	33 (71,7)	50/ 48	36 (75,0)	1,05 [0,82; 1,33]	1,18 [0,47; 2,95]	0,03 [-0,15; 0,21]	0,8168
	Interaktionstest ²	p=0,1934							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.9.1									

4.3.1.3.2.15.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Glimепirid vs. Met + Albiglutid			
	Weiblich	167/ 162	96 (59,3)	149/ 145	72 (49,7)	0,84 [0,68; 1,03]	0,68 [0,43; 1,07]	-0,10 [-0,21; 0,02]	0,1080
	Männlich	135/ 131	76 (58,0)	158/ 154	75 (48,7)	0,84 [0,68; 1,04]	0,69 [0,43; 1,10]	-0,09 [-0,21; 0,02]	0,1232
	Interaktionstest ²	p=0,9685							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.9.2									

4.3.1.3.2.15.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	<8,0%	158/ 152	118 (77,6)	146/ 141	93 (66,0)	0,85 [0,73; 0,98]	0,56 [0,33; 0,94]	-0,12 [-0,22; -0,01]	0,0276 ³
	≥8,0%	144/ 141	54 (38,3)	161/ 158	54 (34,2)	0,89 [0,66; 1,21]	0,84 [0,52; 1,34]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,4717
	Interaktionstest ²	p=0,2576							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.9.3									

4.3.1.3.2.15.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5%, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Vergleichsarm vs. Albiglutid			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Glimepirid vs. Met + Albiglutid			
	Nicht-Weiß	89/ 88	56 (63,6)	80/ 79	34 (43,0)	0,68 [0,50; 0,91]	0,43 [0,23; 0,80]	-0,21 [-0,35; -0,06]	0,0086 ³
	Weiß	213/ 205	116 (56,6)	227/ 220	113 (51,4)	0,91 [0,76; 1,08]	0,81 [0,55; 1,19]	-0,05 [-0,15; 0,04]	0,2861
	Interaktionstest ²	p=0,0911							
<p>N=Anzahl der Patienten/Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.9.4									

4.3.1.3.2.15.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu HbA1c-Behandlungsziel <7,5% – RCT

Außer für das Merkmal Ethnie konnte keine signifikante Interaktion festgestellt werden (Ethnie: p=0,0911).

4.3.1.3.2.16 Gewichtsveränderung vom Ausgangswert – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert, Ethnie und BMI-Kategorie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-114 bis Tabelle 4-118).

4.3.1.3.2.16.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	<65 Jahre	251	90,11 (18,656)	89,02 (18,557)	-1,09 (0,268) [-1,62; -0,56]	253	92,55 (20,202)	93,70 (20,487)	1,16 (0,266) [0,63; 1,68]	-2,25 [-2,96; -1,53]	-0,55 [-0,73; -0,37]	<0,0001 ⁴
	≥65 Jahre	46	86,89 (16,756)	85,19 (17,860)	-1,70 (0,625) [-2,93; -0,47]	49	88,42 (21,937)	89,54 (22,089)	1,11 (0,605) [-0,07; 2,30]	-2,81 [-4,87; -0,76]	-0,55 [-0,97; -0,15]	0,0077 ⁴
	Interaktionstest	p=0,5489										
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Alterskategorie + Behandlung*Alterskategorie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.2.1												

4.3.1.3.2.16.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid				Met + Glimепirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid		
	Weiblich	163	85,23 (16,344)	84,04 (16,376)	-1,19 (0,332) [-1,84; -0,54]	147	84,56 (16,941)	85,46 (16,587)	0,90 (0,349) [0,21; 1,59]	-2,09 [-2,97; -1,22]	-0,53 [-0,76; -0,31]	<0,0001 ⁴
	Männlich	134	94,98 (19,357)	93,81 (19,508)	-1,18 (0,367) [-1,90; -0,46]	155	98,82 (21,228)	100,21 (21,821)	1,38 (0,340) [0,72; 2,05]	-2,56 [-3,62; -1,50]	-0,56 [-0,80; -0,33]	<0,0001 ⁴
	Interaktionstest	p=0,4998										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Geschlecht + Behandlung*Geschlecht. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation												
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.2.2												

4.3.1.3.2.16.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimепирид				Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирид		
	<8,0%	155	88,89 (17,077)	87,61 (17,329)	-1,27 (0,341) [-1,94; -0,60]	144	90,72 (19,331)	91,60 (19,419)	0,88 (0,353) [0,19; 1,57]	-2,16 [-3,17; -1,14]	-0,48 [-0,71; -0,25]	<0,0001 ⁴
	≥8,0%	142	90,40 (19,735)	89,31 (19,662)	-1,09 (0,355) [-1,79; -0,39]	158	92,94 (21,539)	94,33 (21,917)	1,39 (0,337) [0,73; 2,06]	-2,48 [-3,39; -1,57]	-0,62 [-0,85; -0,39]	<0,0001 ⁴
	Interaktionstest	p=0,6386										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + HbA1c-Kategorie + Behandlung* HbA1c-Kategorie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation												
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.2.3												

4.3.1.3.2.16.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	Nicht-Weiß	88	83,39 (17,932)	82,95 (18,346)	-0,44 (0,450) [-1,32; 0,44]	79	83,38 (19,359)	84,44 (19,030)	1,06 (0,475) [0,12; 1,99]	-1,50 [-2,56; -0,43]	-0,43 [-0,74; -0,12]	<0,0061 ⁴
	Weiß	209	92,25 (17,974)	90,75 (18,075)	-1,50 (0,293) [-2,08; -0,92]	223	94,89 (20,100)	96,07 (20,552)	1,18 (0,283) [0,63; 1,74]	-2,68 [-3,53; -1,83]	-0,60 [-0,79; -0,41]	<0,0001 ⁴
	Interaktionstest	p=0,1254										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Ethnie + Behandlung* Ethnie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation												
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.2.4												

4.3.1.3.2.16.5 Stratifiziert nach BMI-Kategorie

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach BMI-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean ¹ (SE) [95% KI]	Mittelwert-differenz [95% KI]	SMD ² [95% KI]	p-Wert ³
HARMONY 3 (Woche 104)	BMI-Kategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	<25 kg/m ²	13	61,40 (7,647)	63,32 (9,125)	1,92 (1,166) [-0,37; 4,21]	16	64,36 (7,980)	65,74 (8,106)	1,39 (1,051) [-0,68; 3,45]	0,53 [-2,53; 3,59]	0,13 [-0,58; 0,84]	0,7262
	≥25-<30 kg/m ²	79	77,66 (10,647)	76,24 (10,993)	-1,42 (0,473) [-2,35; -0,49]	95	76,15 (11,193)	77,34 (11,525)	1,19 (0,431) [0,35; 2,04]	-2,61 [-3,73; -1,49]	-0,70 [-1,01; -0,39]	<0,0001 ⁴
	≥30-<35 kg/m ²	106	87,05 (11,666)	86,39 (12,544)	-0,66 (0,408) [-1,46; 0,14]	82	92,95 (12,901)	94,45 (13,527)	1,49 (0,464) [0,58; 2,40]	-2,15 [-3,26; -1,04]	-0,56 [-0,85; -0,27]	0,0002 ⁴
	≥35 kg/m ²	99	105,76 (16,983)	103,78 (17,660)	-1,98 (0,425) [-2,81; -1,15]	109	108,82 (17,591)	109,64 (18,276)	0,82 (0,403) [0,03; 1,61]	-2,80 [-4,14; -1,46]	-0,57 [-0,85; -0,30]	<0,0001 ⁴
	Interaktionstest	p=0,2409										
N=Anzahl der Patienten ¹ Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + BMI-Kategorie + Behandlung* BMI-Kategorie. ² SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ³ p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation. ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.2.5												

4.3.1.3.2.16.6 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Gewichtsveränderung vom Ausgangswert – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.17 Hyperglykämie-Notfälle – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hyperglykämie-Notfällen durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-119 bis Tabelle 4-122).

4.3.1.3.2.17.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hyperglykämie-Notfällen, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	<65 Jahre	255	62 (24,3)	257	80 (31,1)	0,78 [0,59; 1,04]	0,71 [0,48; 1,05]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,0936
	≥65 Jahre	47	8 (17)	50	5 (10)	1,70 [0,60; 4,83]	1,85 [0,56; 6,11]	0,07 [-0,07; 0,21]	0,3788
	Interaktionstest ²	p=0,1373							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.3.1									

4.3.1.3.2.17.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hyperglykämie-Notfällen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	37 (22,2)	149	38 (25,5)	0,87 [0,59; 1,29]	0,83 [0,49; 1,40]	-0,03 [-0,13; 0,06]	0,5098
	Männlich	135	33 (24,4)	158	47 (29,7)	0,82 [0,56; 1,20]	0,76 [0,45; 1,29]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,3576
	Interaktionstest ²	p=0,8217							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse bis Woche 104 (mit Beginn vor Studientag 772). ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-2.3.2									

4.3.1.3.2.17.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hypoglykämie Notfällen, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	16 (10,1)	146	18 (12,3)	0,82 [0,44; 1,55]	0,80 [0,39; 1,64]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,5878
	≥8,0%	144	54 (37,5)	161	67 (41,6)	0,90 [0,68; 1,19]	0,84 [0,53; 1,33]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,4836
	Interaktionstest ²	p=0,9100							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.3.3									

4.3.1.3.2.17.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit Hypoglykämie Notfällen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	Nicht-Weiß	89	23 (25,8)	80	26 (32,5)	0,80 [0,50; 1,28]	0,72 [0,37; 1,41]	-0,07 [-0,20; 0,07]	0,3970
	Weiß	213	47 (22,1)	227	59 (26,0)	0,85 [0,61; 1,19]	0,81 [0,52; 1,25]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,3727
	Interaktionstest ²	p=0,7908							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-2.3.4									

4.3.1.3.2.17.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hyperglykämie-Notfälle – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.18 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-123 bis Tabelle 4-126).

4.3.1.3.2.18.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	17 (6,7)	257	61 (23,7)	0,28 [0,17; 0,47]	0,23 [0,13; 0,41]	-0,17 [-0,23; -0,11]	<0,0001 ³
	≥65 Jahre	47	2 (4,3)	50	12 (24,0)	0,18 [0,04; 0,75]	0,14 [0,03; 0,67]	-0,20 [-0,33; -0,07]	0,0079 ³
	Interaktionstest ²	p=0,5634							

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test.

² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.

Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.14.1

4.3.1.3.2.18.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	11 (6,6)	149	38 (25,5)	0,26 [0,14; 0,49]	0,21 [0,10; 0,42]	-0,19 [-0,27; -0,11]	<0,0001 ³
	Männlich	135	8 (5,9)	158	35 (22,2)	0,27 [0,13; 0,56]	0,22 [0,10; 0,50]	-0,16 [-0,24; -0,09]	0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,8956							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.14.2									

4.3.1.3.2.18.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	13 (8,2)	146	48 (32,9)	0,25 [0,14; 0,44]	0,18 [0,09; 0,36]	-0,25 [-0,33; -0,16]	<0,0001 ³
	≥8,0%	144	6 (4,2)	161	25 (15,5)	0,27 [0,11; 0,64]	0,24 [0,09; 0,59]	-0,11 [-0,18; -0,05]	0,0011 ³
	Interaktionstest ²	p=0,6584							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.14.3									

4.3.1.3.2.18.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	6 (6,7)	80	13 (16,3)	0,41 [0,17; 1,04]	0,37 [0,13; 1,03]	-0,10 [-0,19; 0,00]	0,0558
	Weiß	213	13 (6,1)	227	60 (26,4)	0,23 [0,13; 0,41]	0,18 [0,10; 0,34]	-0,20 [-0,27; -0,14]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,2382							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.14.4									

4.3.1.3.2.18.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.19 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70mg/dl durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-127 bis Tabelle 4-130).

4.3.1.3.2.19.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	11 (4,3)	257	49 (19,1)	0,23 [0,12; 0,43]	0,19 [0,10; 0,38]	-0,15 [-0,20; -0,09]	<0,0001 ³
	≥65 Jahre	47	2 (4,3)	50	9 (18,0)	0,24 [0,05; 1,04]	0,20 [0,04; 0,99]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0520
	Interaktionstest ²	p=0,9490							

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test.

² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.

Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.15.1

4.3.1.3.2.19.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	7 (4,2)	149	26 (17,4)	0,24 [0,11; 0,54]	0,21 [0,09; 0,49]	-0,13 [-0,20; -0,06]	0,0002 ³
	Männlich	135	6 (4,4)	158	32 (20,3)	0,22 [0,09; 0,51]	0,18 [0,07; 0,45]	-0,16 [-0,23; -0,09]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,8484							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.15.2									

4.3.1.3.2.19.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	10 (6,3)	146	40 (27,4)	0,23 [0,12; 0,44]	0,18 [0,09; 0,37]	-0,21 [-0,29; -0,13]	<0,0001 ³
	$\geq 8,0\%$	144	3 (2,1)	161	18 (11,2)	0,19 [0,06; 0,62]	0,17 [0,05; 0,59]	-0,09 [-0,14; -0,04]	0,0024 ³
	Interaktionstest ²	p=0,9384							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.15.3									

4.3.1.3.2.19.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	3 (3,4)	80	9 (11,3)	0,30 [0,08; 1,07]	0,28 [0,07; 1,06]	-0,08 [-0,16; 0,00]	0,0698
	Weiß	213	10 (4,7)	227	49 (21,6)	0,22 [0,11; 0,42]	0,18 [0,09; 0,36]	-0,17 [-0,23; -0,11]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,5788							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.15.4									

4.3.1.3.2.19.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.20 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54mg/dl durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-131 bis Tabelle 4-134).

4.3.1.3.2.20.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg /dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimperid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimperid			
	<65 Jahre	255	3 (1,2)	257	22 (8,6)	0,14 [0,04; 0,45]	0,13 [0,04; 0,43]	-0,07 [-0,11; -0,04]	0,0001 ³
	≥65 Jahre	47	0	50	3 (6,0)	n.a.	n.a.	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,2429
	Interaktionstest ²	p=0,9915							

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test.

² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.

Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.16.1

4.3.1.3.2.20.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	3 (1,8)	149	15 (10,1)	0,18 [0,05; 0,60]	0,16 [0,05; 0,58]	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,0025 ³
	Männlich	135	0	158	10 (6,3)	n.a.	n.a.	-0,06 [-0,10; -0,03]	0,0022 ³
	Interaktionstest ²	p=0,9904							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.16.2									

4.3.1.3.2.0.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	2 (1,3)	146	20 (13,7)	0,09 [0,02; 0,39]	0,08 [0,02; 0,35]	-0,12 [-0,18; -0,07]	<0,0001 ³
	$\geq 8,0\%$	144	1 (0,7)	161	5 (3,1)	0,22 [0,03; 1,89]	0,22 [0,03; 1,89]	-0,02 [-0,05; 0, 01]	0,2185
	Interaktionstest ²	p=0,4561							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.16.3									

4.3.1.3.2.20.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg /dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	Nicht-Weiß	89	1 (1,1)	80	3 (3,8)	0,30 [0,03; 2,82]	0,29 [0,03; 2,86]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,3456
	Weiß	213	2 (0,9)	227	22 (9,7)	0,10 [0,02;0,41]	0,09 [0,02; 0,38]	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,3878							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.16.4									

4.3.1.3.2.20.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg /dl – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.21 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-135 bis Tabelle 4-138).

4.3.1.3.2.21.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg /dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimpirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimpirid			
	<65 Jahre	255	8 (3,1)	257	46 (17,9)	0,18 [0,08; 0,36]	0,15 [0,07; 0,32]	-0,15 [-0,20; -0,10]	<0,0001 ³
	≥65 Jahre	47	1 (2,1)	50	9 (18,0)	0,12 [0,02; 0,90]	0,10 [0,01; 0,82]	-0,16 [-0,27; -0,04]	0,0160 ³
	Interaktionstest ²	p=0,7235							

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test.

² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.

Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.17.1

4.3.1.3.2.1.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	4 (2,4)	149	24 (16,1)	0,15 [0,05; 0,42]	0,13 [0,04; 0,38]	-0,14 [-0,20; -0,07]	<0,0001 ³
	Männlich	135	5 (3,7)	158	31 (19,6)	0,19 [0,08; 0,47]	0,16 [0,06; 0,42]	-0,16 [-0,23; -0,09]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,7786							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.17.2									

4.3.1.3.2.1.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	7 (4,4)	146	38 (26,0)	0,17 [0,08; 0,37]	0,13 [0,06; 0,31]	-0,22 [-0,29; -0,14]	<0,0001 ³
	$\geq 8,0\%$	144	2 (1,4)	161	17 (10,6)	0,13 [0,03; 0,56]	0,12 [0,03; 0,53]	-0,09 [-0,14; -0,04]	0,0007 ³
	Interaktionstest ²	p=0,9092							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.17.3									

4.3.1.3.2.1.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	2 (2,2)	80	8 (10,0)	0,22 [0,05; 1,03]	0,21 [0,04; 1,01]	-0,08 [-0,15; 0,00]	0,0480 ³
	Weiß	213	7 (3,3)	227	47 (20,7)	0,16 [0,07; 0,34]	0,13 [0,06; 0,30]	-0,17 [-0,23; -0,12]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,6096							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.17.4									

4.3.1.3.2.1.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg /dl – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.22 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-139 bis Tabelle 4-142).

4.3.1.3.2.22.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg /dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	<65 Jahre	255	3 (1,2)	257	21 (8,2)	0,14 [0,04; 0,48]	0,13 [0,04; 0,45]	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,0002 ³
	≥65 Jahre	47	0	50	3 (6,0)	n.a.	n.a.	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,2429
	Interaktionstest ²	p=0,9916							

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test.

² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.

Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.18.1

4.3.1.3.2.2.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg /dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	3 (1,8)	149	14 (9,4)	0,19 [0,06; 0,65]	0,18 [0,05; 0,63]	-0,08 [-0,13; -0,02]	<0,0045 ³
	Männlich	135	0	158	10 (6,3)	n.a.	n.a.	-0,06 [-0,10; -0,03]	0,0022 ³
	Interaktionstest ²	p=0,9905							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.18.2									

4.3.1.3.2.2.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg /dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	2 (1,3)	146	19 (13,0)	0,10 [0,02; 0,41]	0,09 [0,02; 0,37]	-0,12 [-0,17; -0,06]	<0,0001 ³
	≥8,0%	144	1 (0,7)	161	5 (3,1)	0,22 [0,03; 1,89]	0,22 [0,03; 1,89]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2185
	Interaktionstest ²	p=0,4837							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.18.3									

4.3.1.3.2.2.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimperid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimperid			
	Nicht-Weiß	89	1 (1,1)	80	3 (3,8)	0,30 [0,03; 2,82]	0,29 [0,03; 2,86]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,3456
	Weiß	213	2 (0,9)	227	21 (9,3)	0,10 [0,02; 0,43]	0,09 [0,02; 0,40]	-0,08 [-0,12; -0,04]	<0,0001 ³
	Interaktionstest ²	p=0,4088							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.18.4									

4.3.1.3.2.2.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg /dl – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.23 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-143 bis Tabelle 4-146).

4.3.1.3.2.23.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	219 (85,9)	257	217 (84,4)	1,02 [0,95; 1,09]	1,12 [0,69; 1,83]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,7096
	≥65 Jahre	47	42 (89,4)	50	44 (88,0)	1,02 [0,88; 1,17]	1,15 [0,32; 4,04]	0,01 [-0,11; 0,14]	>0,9999
	Interaktionstest ²	p=0,9760							

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen

¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test.

² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.1.1

4.3.1.3.2.23.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	Weiblich	167	148 (88,6)	149	128 (85,9)	1,03 [0,95; 1,12]	1,28 [0,66; 2,48]	0,03 [-0,05; 0,10]	0,5011
	Männlich	135	113 (83,7)	158	133 (84,2)	0,99 [0,90; 1,10]	0,97 [0,52; 1,80]	0,00 [-0,09; 0,08]	>0,9999
	Interaktionstest ²	p=0,5472							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.1.2									

4.3.1.3.2.3.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	<8,0%	158	139 (88,0)	146	126 (86,3)	1,02 [0,93; 1,11]	1,16 [0,59; 2,28]	0,02 [-0,06; 0,09]	0,7325
	≥8,0%	144	122 (84,7)	161	135 (83,9)	1,01 [0,92; 1,11]	1,07 [0,58; 1,98]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,8758
	Interaktionstest ²	p=0,8577							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.1.3									

4.3.1.3.2.3.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	Nicht-Weiß	89	82 (92,1)	80	69 (86,3)	1,07 [0,96; 1,19]	1,87 [0,69; 5,08]	0,06 [-0,04; 0,15]	0,3180
	Weiß	213	179 (84,0)	227	192 (84,6)	0,99 [0,92; 1,08]	0,96 [0,57; 1,60]	-0,01 [-0,07; 0,06]	0,8963
	Interaktionstest ²	p=0,2460							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; SH=Sulfonylharnstoff; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.1.4									

4.3.1.3.2.3.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu unerwünschte Ereignisse – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.24Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-147 bis Tabelle 4-150).

4.3.1.3.2.24.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепирid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирid			
	<65 Jahre	255	28 (11,0)	257	20 (7,8)	1,41 [0,82; 2,44]	1,46 [0,80; 2,67]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,2283
	≥65 Jahre	47	10 (21,3)	50	10 (20,0)	1,06 [0,49; 2,32]	1,08 [0,40; 2,89]	0,01 [-0,15; 0,17]	>0,9999
	Interaktionstest ²	p=0,6083							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.2.1									

4.3.1.3.2.4.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	26 (15,6)	149	14 (9,4)	1,66 [0,90; 3,05]	1,78 [0,89; 3,55]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,1269
	Männlich	135	12 (8,9)	158	16 (10,1)	0,88 [0,43; 1,79]	0,87 [0,39; 1,90]	-0,01 [-0,08; 0,05]	0,8426
	Interaktionstest ²	p=0,1780							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.2.2									

4.3.1.3.2.4.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	25 (15,8)	146	18 (12,3)	1,28 [0,73; 2,25]	1,34 [0,70; 2,57]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,4137
	≥8,0%	144	13 (9,0)	161	12 (7,5)	1,21 [0,57; 2,57]	1,23 [0,54; 2,79]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,6787
	Interaktionstest ²	p=0,8789							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.2.3									

4.3.1.3.2.4.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	12 (13,5)	80	8 (10,0)	1,35 [0,58; 3,13]	1,40 [0,54; 3,63]	0,03 [-0,06; 0,13]	0,6344
	Weiß	213	26 (12,2)	227	22 (9,7)	1,26 [0,74; 2,15]	1,30 [0,71; 2,36]	0,03 [-0,03; 0,08]	0,4456
	Interaktionstest ²	p=0,8898							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.2.4									

4.3.1.3.2.4.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.25 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-151 bis Tabelle 4-154).

4.3.1.3.2.25.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепирid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирid			
	<65 Jahre	255	16 (6,3)	257	10 (3,9)	1,61 [0,75; 3,49]	1,65 [0,74; 3,72]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,2341
	≥65 Jahre	47	4 (8,5)	50	4 (8,0)	1,06 [0,28; 4,01]	1,07 [0,25; 4,55]	0,01 [-0,10; 0,11]	>0,9999
	Interaktionstest ²	p=0,6067							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die unter Behandlung auftraten. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.3.1									

4.3.1.3.2.25.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	12 (7,2)	149	7 (4,7)	1,53 [0,62; 3,78]	1,57 [0,60; 4,10]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,4782
	Männlich	135	8 (5,9)	158	7 (4,4)	1,34 [0,50; 3,59]	1,36 [0,48; 3,85]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,6035
	Interaktionstest ²	p=0,8412							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die unter Behandlung auftraten. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; SH=Sulfonylharnstoff; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.3.2									

4.3.1.3.2.25.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	14 (8,9)	146	6 (4,1)	2,16 [0,85; 5,46]	2,27 [0,85; 6,07]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,1090
	≥8,0%	144	6 (4,2)	161	8 (5,0)	0,84 [0,30; 2,36]	0,83 [0,28; 2,46]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7904
	Interaktionstest ²	p=0,1789							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die unter Behandlung auftraten. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.3.3									

4.3.1.3.2.25.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimепirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепirid			
	Nicht-Weiß	89	5 (5,6)	80	3 (3,8)	1,50 [0,37; 6,07]	1,53 [0,35; 6,61]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,7232
	Weiß	213	15 (7,0)	227	11 (4,8)	1,45 [0,68; 3,09]	1,49 [0,67; 3,32]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,4192
	Interaktionstest ²	p=0,9750							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die unter Behandlung auftraten. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.3.4									

4.3.1.3.2.25.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Für keines der untersuchten Merkmale konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden.

4.3.1.3.2.26 Reaktionen an Injektionsstelle – RCT

Für HARMONY 3 wurde ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest für den Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den Subgruppen Alter, Geschlecht, HbA1c-Ausgangswert und Ethnie unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden (Tabelle 4-155 bis Tabelle 4-158).

4.3.1.3.2.26.1 Stratifiziert nach Alterskategorie

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	45 (17,6)	257	23 (8,9)	1,97 [1,23; 3,16]	2,18 [1,28; 3,73]	0,09 [0,03; 0,15]	0,0041 ³
	≥65 Jahre	47	7 (14,9)	50	1 (2,0)	7,45 [0,95; 58,26]	8,58 [1,01; 72,63]	0,13 [0,02; 0,24]	0,0276 ³
	Interaktionstest ²	p=0,2232							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher’s Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output ‘GLP112753, Germany Final data through week 104’, Tabelle PR20-3.10.1									

4.3.1.3.2.6.2 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	39 (23,4)	149	7 (4,7)	4,97 [2,29; 10,77]	6,18 [2,67; 14,31]	0,19 [0,11; 0,26]	<0,0001 ³
	Männlich	135	13 (9,6)	158	17 (10,8)	0,89 [0,45; 1,77]	0,88 [0,41; 1,89]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,8475
	Interaktionstest ²	p=0,0008							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.10.2									

4.3.1.3.2.6.3 Stratifiziert nach HbA1c-Kategorie

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	30 (19,0)	146	12 (8,2)	2,31 [1,23; 4,34]	2,62 [1,28; 5,33]	0,11 [0,03; 0,18]	0,0075 ³
	≥8,0%	144	22 (15,3)	161	12 (7,5)	2,05 [1,05; 3,99]	2,24 [1,07; 4,71]	0,08 [0,01; 0,15]	0,0438 ³
	Interaktionstest ²	p=0,7663							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.10.3									

4.3.1.3.2.6.4 Stratifiziert nach Ethnie

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 104)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimperid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimperid			
	Nicht-Weiß	89	8 (9,0)	80	3 (3,8)	2,40 [0,66; 8,73]	2,53 [0,65; 9,91]	0,05 [-0,02; 0,12]	0,2185
	Weiß	213	44 (20,7)	227	21 (9,3)	2,23 [1,37; 3,63]	2,55 [1,46; 4,46]	0,11 [0,05; 0,18]	0,0008 ³
	Interaktionstest ²	p=0,9921							
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. ³ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 104. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus									
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.10.4									

4.3.1.3.2.6.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Reaktionen an Injektionsstelle – RCT

In keiner der Subgruppen konnte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation festgestellt werden, außer für das Merkmal Geschlecht. Für dieses Merkmal ergab der Interaktionstest einen p-Wert von 0,0008. Bei den Frauen gab es im Albiglutid-Arm signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle im Vergleich zum Glimperid-Arm. Dies ist ausführlich in der Zusammenfassung in Abschnitt 4.3.1.3.3 diskutiert.

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.

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung im Modul 4 B wurde die HARMONY 3 Studie herangezogen. Von sämtlichen untersuchten Endpunkten waren zum Vorteil von Albiglutid statistisch signifikant: die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert, der davon abgeleitete Endpunkt HbA1c Zielerreichung von <7,5% und die Gewichtsänderung vom Ausgangswert. Alle Definitionen für nicht schwere Hypoglykämien gaben konsistente Resultate, die sehr vorteilhaft für Albiglutid sind. Stellvertretend für alle fünf untersuchten Definitionen wird hier die Reduktion des Risikos für den Endpunkt ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch‘ um 74% (RR=0,26 95% KI: [0,16; 0,43], p<0,0001) erwähnt.

Von den untersuchten Endpunkten war statistisch signifikant zum Nachteil von Albiglutid: Reaktionen an der Injektionsstelle. Wie bereits bei der Darstellung des Endpunktes erwähnt, ist hier weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. Wegen einer beobachteten signifikanten Interaktion mit dem Merkmal Geschlecht, wird auf diesen Endpunkt in der Zusammenfassung der durchgeführten Subgruppenanalysen weiter unten noch einmal näher eingegangen.

Alle anderen Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei einigen Endpunkten war die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis zu gering, um robuste Effektschätzer zu erzielen. Dies liegt auch daran, dass die Studie für diese Endpunkte nicht designed und nicht gepowert war. Es handelt sich hierbei insbesondere um die Endpunkte: Gesamtmortalität, Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC], Kardiale Morbidität [MedDRA SOC], Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE], schwere Hypoglykämie, Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] und Pankreatitis.

Als zusätzliche Informationen für eine mögliche Beurteilung des Schadenspotenzials könnte noch die präspezifizierte Meta-Analyse der kardiovaskulären Ereignisse herangezogen werden. In der Fachinformation heißt es dazu: *„Kardiovaskuläre Beurteilung: In einer Metaanalyse zu 9 klinischen Studien (8 große Wirksamkeitsstudien und 1 Phase-II-Studie zur Dosisfindung) mit einer Dauer von bis zu 3 Jahren wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Eperzan (n=2.524) im Vergleich zu allen in diesen Studien eingesetzten Vergleichssubstanzen*

untersucht (n=2.583). Der Endpunkt MACE+ (Major Adverse Cardiac Events plus) umfasste zusätzlich zu den MACE-Endpunkten (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Todesfall) stationäre Behandlungen wegen instabiler Angina pectoris. Die Hazard Ratio für Eperzan vs. Vergleichssubstanzen betrug für MACE+ 1,0 (95 %-KI: 0,68; 1,49). Die Inzidenzrate für ein erstes MACE+-Ereignis betrug unter Eperzan 1,2 Ereignisse je 100 Person-jahre und unter der Gesamtheit der Vergleichssubstanzen 1,1 Ereignisse je 100 Person-jahre.“ (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014) Ereignisse aus der HARMONY 3 Studie haben zu dieser Analyse beigetragen und unterstützen die Beobachtung, dass Albiglutid kein kardiovaskuläres Schadenspotenzial aufweist.

Hypoglykämien

Da sich der Zusatznutzen unter anderem beim patientenrelevanten Endpunkt ‚Hypoglykämien‘ zeigt, war in bisherigen Nutzenbewertungen von diabetischen Produkten der Verlauf der Blutzuckerkontrolle über die Zeit (HbA1c und Nüchternblutzucker) im Bezug zur Zeitverteilung von Hypoglykämien von Interesse (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). So wurde auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA dieses Vorgehen empfohlen (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Deshalb sei dies hier noch einmal zusammenfassend dargestellt. Die untenstehenden Abbildungen (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9) zeigen den Zeitverlauf für alle drei Endpunkte.

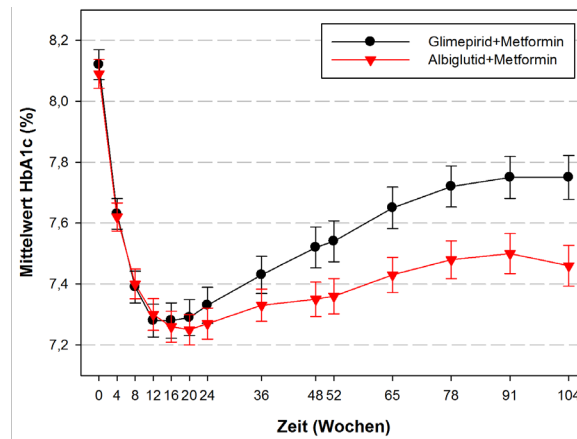


Abbildung 4-7: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (HbA1c)

Quelle: (⁴⁹Nauck et al. 2014)

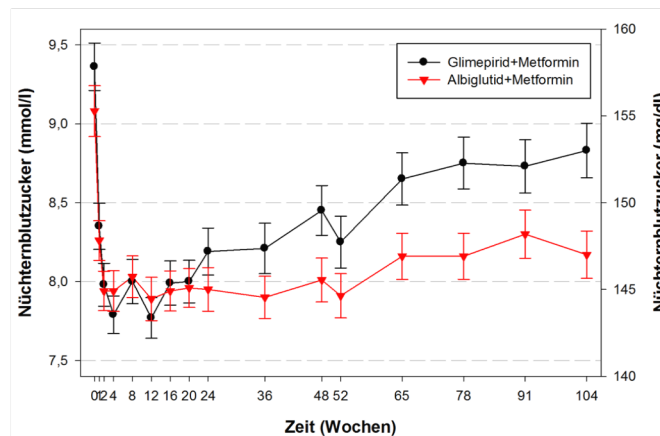


Abbildung 4-8: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (Nüchternblutzucker)

Quelle: (⁴⁹Nauck et al. 2014)

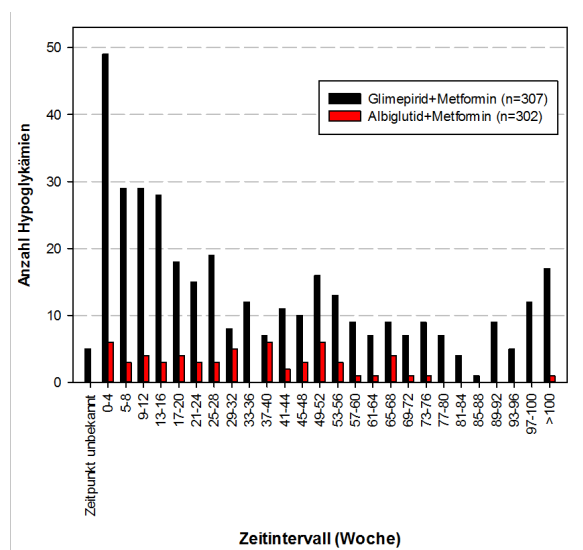


Abbildung 4-9: Zeitverlauf der Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische)

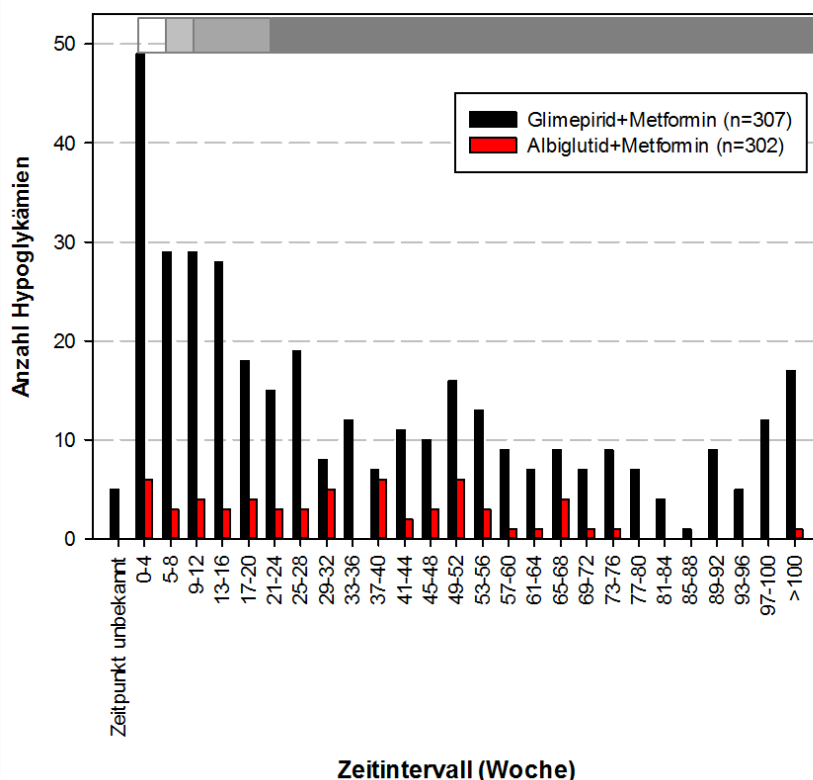
Quelle: (⁵¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014)

In HARMONY 3 war der Zeitverlauf von HbA1c und Nüchternblutzucker zwischen den beiden Studienarmen in der frühen Studienphase vergleichbar. Auch waren Hypoglykämien während der gesamten Studienperiode zu beobachten, mit einer konsistent geringeren Rate für Albiglutid. Die durch Albiglutid erreichte Senkung des HbA1c war größer als für Glimperid, trotzdem traten im Albiglutid-Arm im gesamten Studienverlauf weniger Hypoglykämien auf.

Desweiteren wurde in vorherigen Nutzenbewertungen in Diabetes ebenfalls häufiger diskutiert, ob die Vergleichsarme ein entsprechend vergleichbares Titrierungsschema aufwiesen.

Sowohl im Albiglutid- als auch im Glimperid-Arm war eine verblindete Dosissteigerung nach HbA1c- und/oder Nüchternblutzucker-Werten vorgesehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2), Studiendesign und Studienpopulationen, HARMONY 3: *„Sowohl für Albiglutid als auch für Glimperid war Auftitrierung ab Woche 4 erlaubt. Für eine Auftitrierung musste zwischen Woche 4 und 12 ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 250 mg/dl sein und der HbA1c-Wert durfte sich seit Studienbeginn nicht verändert haben oder gestiegen sein. Wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und 24 $\geq 7,5\%$ war und sich seit Studienbeginn um $\leq 0,5\%$ verringert hat, konnte titriert werden. Wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 24 und 143 $\geq 7,5\%$ war, konnte auftitriert werden. Albiglutid wurde von 30 mg auf 50 mg einmal wöchentlich und Glimperid von 2 mg auf 4 mg täglich auftitriert.“*

Im Albiglutid-Arm wurde mit 60% der maximal möglichen Enddosis gestartet (30 mg /Woche) und im Glimperid-Arm mit 50% der möglichen Enddosis (2 mg/Tag). Der Algorithmus für die verblindete Auftitrierung war für beide Therapiearme identisch, und die Auftitrierung erfolgte über einen längeren Zeitraum nach Blutzuckerkontrolle. Eine vergleichbare Anzahl von Patienten wurde über die gesamte Studiendauer auftitriert (55% im Albiglutid-Arm und 56% im Glimperid-Arm). Zu allen Zeitintervallen waren die Anteile der Patienten mit Auftitrierung vergleichbar zwischen den beiden Studienarmen (siehe Abbildung 4-10).



	Albiglutid + Metformin (n = 302)	Glimepirid + Metformin (n = 307)
Dosissteigerung	30 mg auf 50 mg wöchentlich	2 mg auf 4 mg täglich
Patienten mit Dosissteigerung (%)	54,6	56,0*
Patienten mit Dosissteigerung, nach Studienzeitpunkt (%)		
0 bis <4 Wochen	Nicht erlaubt	
≥4 bis <12 Wochen	0	1,3
≥12 bis <24 Wochen	19,2	18,9
≥24 Wochen	35,4	35,9

*Abweichung von der Summe der Einzelwerte wegen Rundungseffekten

Abbildung 4-10: Zeitverlauf der Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische) in Relation zum Titrationstatus per Studienarm.

Der Balken am oberen Rand der Graphik veranschaulicht die Zeitintervalle, für die bestimmte Titrierungsregeln bestanden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.)

Quelle: (⁵¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014) und Tabelle 4-11

Sollten Patienten nach Auftitrierung keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erreichen können, so wurden die Hyperglykämie-Kriterien für die Verabreichung von Notfallmedikation angewandt, die ebenfalls für beide Therapiearme gleich waren. Die dargestellten Ergebnisse für Hypoglykämien sind „pre-rescue“ Daten. Auftitrierung musste vor einer möglichen Rescuemedikation erfolgen.

Laut Fachinformation für Glimепirid soll die Auftitrierung schrittweise erfolgen: *„Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimепirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung für die weitere Therapie beibehalten werden. Für die unterschiedlichen Dosierungsschemata stehen geeignete Wirkstärken zur Verfügung. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der Blutzuckerwerte schrittweise, in Intervallen von etwa 1 bis 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimепirid pro Tag erhöht werden. Dosen von mehr als 4 mg Glimепirid pro Tag verbessern nur in Ausnahmefällen die Wirkung. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimепirid pro Tag.*

Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine begleitende Behandlung mit Glimепirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimепirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird. Die kombinierte Therapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden“ (⁵⁴Sandoz 2011).

Die Auftitrierung in der HARMONY 3 Studie erfolgte in einem Schritt mit einer Startdosis von 2 mg. Auch wenn für die Kombinationstherapie mit Metformin die Startdosis für Glimепirid nicht spezifiziert wird (*„beginnt die Behandlung mit Glimепirid mit einer niedrigen Dosis“*) (⁵⁴Sandoz 2011), könnte argumentiert werden, dass die Anfangsdosis vergleichsweise hoch war und daher vermehrt zu Hypoglykämien geführt haben könnte. Nach dem Auftitrierungsschema der Fachinformation wäre nach 1 bis 2 Wochen eine Dosis von 2 mg/Tag möglich gewesen. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die relativen Effektschätzer für die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien für den Zeitraum ab Woche 4 berechnet wurden.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch (vor hyperglykämischer Notfallmedikation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert ¹
HARMONY 3 (Woche 4-104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	14 (4,6)	307	59 (19,2)	0,24 [0,14; 0,42]	0,20 [0,11; 0,37]	-0,15 [-0,20; -0,10]	<0,0001 ²
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis ¹ Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. ² Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse ab Woche 4 bis mindestens Woche 104 nach Beginn der Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.20								

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit des positiven Effektes von Albiglutid bei den Hypoglykämien, unabhängig von der initialen Auftitrierung der Glimepiriddosis (⁵⁵GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Die Auftitrierung von Glimepirid von 2 mg/Tag direkt auf 4 mg/Tag ohne Zwischendosierung von 3 mg könnte ebenfalls kritisiert werden. Die Fachinformation von Glimepirid spricht von einer Auftitrierung auf 2, 3 oder 4 mg, ohne definitive Angaben darüber zu machen, in welchen Schritten auftitriert werden soll. Der Zeitverlauf der Titrierung zeigt, dass für beide Arme die meisten Patienten erst nach mehr als 24 Wochen auftitriert wurden, nachdem sie sich auf der vorherigen Dosis nicht nur stabilisiert hatten, sondern die Kriterien einer nicht ausreichenden Blutzuckereinstellung erfüllten. Die Auftitrierung in jeweils einem Schritt ermöglicht auch die größtmögliche Vergleichbarkeit der beiden Studienarme. Wäre der zweite Dosierungsschritt lediglich 3 mg/Tag gewesen, wäre zur Erreichung einer in Deutschland üblichen maximalen Dosierung von 4 mg/Tag noch ein weiterer Dosierungsschritt notwendig gewesen, der im Albiglutid-Arm keine Entsprechung gehabt hätte. Wäre die Enddosis bei 3 mg/Tag verblieben, so wäre diese inadäquat gewesen, da der primäre Endpunkt hierarchisch (nach Überlegenheit gegenüber Placebo) auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Glimepirid getestet wurde. Dabei ist es von großer Wichtigkeit, dass der Kontrollarm (hier Glimepirid) möglichst optimal dosiert wird.

Zusammenfassend kann man sagen, dass HARMONY 3 im Studiendesign, Titrationsschema und Zeitverlauf der Hypoglykämien keinen Anhalt dafür bietet, dass die nachgewiesene deutliche Risikoreduktion durch Albiglutid bei den nicht schweren Hypoglykämien auf andere als Substanzeffekte zurückzuführen ist.

Pankreatitis

Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse sei hier noch die Pankreatitis ausführlicher erörtert. Die Inzidenz von Pankreatitiden in Patienten mit Typ 2 Diabetes und eine mögliche Assoziation mit Inkretin-basierten Therapien ist zurzeit Gegenstand umfassender wissenschaftlicher Analyse und Debatte. Deshalb wurden Pankreatitiden auch als Ereignisse von speziellem Interesse für diese Nutzenbewertung analysiert.

Die (präklinischen) und klinischen Daten zu Pankreatitiden im Zusammenhang mit Inkretin-basierten Therapien, also auch GLP1- Rezeptor Agonisten wie Albiglutid, sind zurzeit nicht ausreichend, um einen Zusammenhang zu bestätigen oder abzulehnen. Die Zulassungsbehörden, darunter auch die europäische, haben sich dazu öffentlich geäußert und das folgende festgestellt. *„Thus, the FDA and the EMA have explored multiple streams of data pertaining to a pancreatic safety signal associated with incretin-based drugs. Both agencies agree that assertions concerning a causal association between incretin-based drugs and pancreatitis or pancreatic cancer, as expressed recently in the scientific literature and in the media, are inconsistent with the current data. The FDA and the EMA have not reached a final conclusion at this time regarding such a causal relationship. Although the totality of the data that have been reviewed provides reassurance, pancreatitis will continue to be considered a risk associated with these drugs until more data are available; both agencies continue to investigate this safety signal”* (⁵⁶Egan et al. 2014).

In der Fachinformation für Albiglutid heißt es in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen: *„Die Pankreatitis-Inzidenz in den klinischen Studien (Fälle, die als wahrscheinlich mit der Behandlung zusammenhängend eingestuft wurden) betrug 0,3 % für Eperzan, verglichen mit 0 % für Placebo und 0,1 % für die Vergleichsmedikationen (also Liraglutid, Pioglitazon, Glimepirid, Sitagliptin und Insulin glargin), jeweils mit oder ohne weitere antidiabetische Hintergrundtherapie (z. B. Metformin)“* (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung findet sich das folgende: *„Akute Pankreatitis - Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit Eperzan über Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss die Behandlung mit Eperzan ausgesetzt werden; falls sich die Pankreatitis bestätigt, soll die Behandlung mit Eperzan nicht wiederaufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.“* (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

In allen laufenden und geplanten klinischen Studien mit Albiglutid werden alle Hinweise auf eine Pankreatitis besonders sorgfältig dokumentiert und nachverfolgt, sowie einer Adjudizierung zugeführt.

In der HARMONY 3 Studie waren sowohl für den Endpunkt ‚Prüfarzt-identifizierte Pankreatitis‘ als auch ‚(Prüfarzt-identifizierte) adjudizierte Pankreatitis‘ keine signifikanten Unter-

schiede zwischen den beiden Studienarmen festzustellen. Allerdings konnten dabei 2 Patienten, deren Ereignis laut Pankreatitis-Adjudizierungs-Berichtes aufgrund einer Lipase und/oder Amylase-Erhöhung identifiziert wurde, nicht mit ausgewertet werden (beide Patienten im Albiglutid-Arm; Pankreatitis nach Adjudizierung bestätigt; 1 Ereignis als wahrscheinlich Medikamenten-assoziiert eingestuft; siehe Fußnoten in Tabellen (Tabelle 4-91, Tabelle 4-92) und Pankreatitis-Adjudizierungs-Bericht (⁵²GlaxoSmithKline (GSK) 2012), Tabelle 10).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Einklang mit der regulatorischen Auffassung ein zusätzlicher Schaden für Albiglutid für den Endpunkt Pankreatitis nicht belegt ist. Es handelt sich um ein Sicherheitssignal, das zurzeit weiter umfassend untersucht wird. Die Warnhinweise in der Fachinformation müssen genau beachtet werden.

Subgruppenanalysen

Wegen geringer Patientenzahlen wurden für die folgenden Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt: Gesamtmortalität, Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC], Kardiale Morbidität [MedDRA SOC], Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE], schwere Hypoglykämie, Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] und Pankreatitis. Eine Subgruppen-Analyse für den Anteil der Therapieabbrecher wurde nicht durchgeführt, allerdings für Therapieabbrüche wegen unerwünschtem Ereignis.

Über die im Rahmen der Studienprotokolle a priori geplanten Subgruppenanalysen hinausgehend, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen, wie in der Dossievorlage gefordert, durchgeführt. Daraus wurden Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren aufgrund eines Interaktionstest mit einem p-Werte <0,10 abgeleitet.

Der wissenschaftliche Stellenwert von explorativen post-hoc Subgruppenanalysen ist bekanntermaßen limitiert (⁵⁷European Medicines Agency (EMA) 2014; ⁵⁸Paget et al. 2011). So kommt es aufgrund der großen Anzahl von nachträglichen Subgruppenanalysen zu einer Inflation des Fehlers 1. Art und des Fehlers 2. Art, so dass diese Art von nachträglichen Subgruppenanalysen auch als „data-dredging exercise“ (⁵⁸Paget et al. 2011) angesehen wird. Auch die wiederholte Anwendung von Interaktionstests erhöht die falsch-positive Rate von Interaktionen substantiell (⁵⁸Paget et al. 2011), insbesondere wenn – wie in diesem Dossier geschehen - keine Korrektur bezüglich des multiplen Testens durchgeführt wird.

Für die Endpunkte mit Subgruppen-Analyse sind die signifikanten Interaktionen (p<0,10) in Tabelle 4-160 zusammengestellt.

Tabelle 4-160: HARMONY 3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest (falls <0,10)			
	Alter	Geschlecht	HbA1c-Kategorie	Ethnie
HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert	0,0345	NS	NS	0,0988 ¹
HbA1c Behandlungsziel <6,5%	NS	NS	NS	NS
HbA1c Behandlungsziel <7,0%	NS	NS	NS	NS
HbA1c Behandlungsziel <7,5%	NS	NS	NS	0,0911
Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg	NS	NS	NS	NS
Hyperglykämie-Notfälle	NS	NS	NS	NS
Hypoglykämien nicht schwer ²				
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	NS	NS	NS	NS
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	NS	NS	NS	NS
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl	NS	NS	NS	NS
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl	NS	NS	NS	NS
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl	NS	NS	NS	NS
unerwünschte Ereignisse	NS	NS	NS	NS
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	NS	NS	NS	NS
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	NS	NS	NS	NS
Reaktionen an Injektionsstelle	NS	0,0008	NS	NS
Trennpunkte: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), HbA1c-Kategorie (<8,0% vs. ≥8,0%), Ethnie (nicht-weiß vs. weiß)				
¹ In der für diesen Endpunkt präspezifizierten Analyse mit Ethnie in <i>drei</i> Kategorien zeigte sich keine signifikante Interaktion.				
² Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend.				
NS: nicht signifikant (p≥0,10)				

Von den oben dargestellten 60 durchgeführten Interaktionstests resultierten 4 (7%) in p-Werten kleiner als 0,1, so dass hier keine über-zufällige Häufung beobachtet wurde.

Die Interaktion Geschlecht*Reaktionen an der Injektionsstelle soll hier näher diskutiert werden. Der Anteil der Frauen mit Reaktionen an der Injektionsstelle war im Albiglutid-Arm signifikant höher, während bei Männern vergleichbare Patientenanteile dieses unerwünschte Ereignis hatten. Diese Interaktion wurde auch in der Gesamtanalyse der Albiglutid-Studien beobachtet: „(...) However, the gender difference for injection site reaction was only seen in the albiglutide group (12.0% of females and 5.8% of males) and not in the all comparators

group (1.7% of females and 2.3% of males)” (⁸GlaxoSmithKline (GSK) 2012). In HARMONY 3 war die Mehrzahl der Ereignisse mild oder mäßig schwer ausgeprägt (⁹GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Im Albiglutid-Arm brachen von den 52 Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle 4 Patienten die Therapie wegen dieses unerwünschten Ereignisses ab, während im Glimperid-Arm keiner von den 24 Patienten mit dem Ereignis abbrach (CTR 14.3.1-2.3.2). 1 (männlicher) Patient hatte eine schwere Reaktion an der Injektionsstelle (aber nicht schwerwiegend im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse), führte die Medikation aber fort (⁹GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Reaktionen an der Injektionsstelle werden in der Fachinformation wie folgt beschrieben: „Reaktionen an der Injektionsstelle (typischerweise mit Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz an der Injektionsstelle) traten bei 15 % der mit Eperzan gegenüber 7 % der mit allen Vergleichsmedikationen behandelten Patienten auf und führten bei 2 % aller mit Eperzan behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung“ (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass Frauen eher Reaktionen an der Injektionsstelle bekommen können, diese aber in der Regel nicht schwer ausgeprägt sind und sich ohne Therapie zurückbilden. Das mögliche Schadenspotenzial kann damit nach klinischer Einschätzung als höchstens gering angesehen werden.

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 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<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 4-162: 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 4-163: 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 4-164: 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 4-165: 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 4-166: 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 4-167: 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 4-168: 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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid bei der Behandlung von Patienten mit T2DM gegenüber den entsprechenden Vergleichspräparaten wurden in einem umfassenden klinischen Phase-III-Programm, bestehend aus 8 multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien (HARMONY 1-8), die insgesamt über 5000 Patienten einschlossen, untersucht.

Von allen identifizierten und abgeschlossenen Phase III Zulassungsstudien (HARMONY 1-8) sollen im folgenden Abschnitt alle bisher nicht dargestellten Studien zusammengefasst werden. Wegen des Verordnungsausschlusses der Glitazone wird dabei wegen fehlender Relevanz für die Versorgung in Deutschland auf die Studien HARMONY 1 und HARMONY 5

verzichtet (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Damit verbleiben: HARMONY 2, HARMONY 4, HARMONY 6, HARMONY 7 und HARMONY 8.

Für HARMONY 2 und 4 wurden diejenigen Analysen benutzt, die zu regulatorischen Behörden für das Zulassungsverfahren eingereicht wurden und die Grundlage der europäischen Zulassung/der deutschen Fachinformation bilden. Dies bedeutet, dass die Datenbanken geschlossen und analysiert wurden, nachdem jeweils alle Patienten Woche 104 erreicht hatten. In der Safety-Population befinden sich daher Patienten, die Daten nach Woche 104 (maximal bis Woche 164) beigesteuert haben. Die entsprechenden Datenschnitte waren am 17.11.2011 (HARMONY 2) und am 30.11.2011 (HARMONY 4). Die Studienberichte basieren auf diesem Datenschnitt (⁵⁹GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁶⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Die Studien wurden danach bis zum Erreichen der im Protokoll vorgeschriebenen Dauer fortgesetzt. Mittlerweile sind auch die ergänzenden Studienberichte für die Dauer von drei Jahren verfügbar und stehen in Modul 5 zur Verfügung (⁶¹GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁶²GlaxoSmithKline (GSK) 2013). HARMONY 6, 7 und 8 hatten nur jeweils einen Studienbericht.

4.3.2.3.1.1 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 4-169: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Siehe Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Abschnitt 4.3.1.1.1					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-169 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.

Tabelle 4-169 verweist auf Tabelle 4-5, die den Studienstatus zum 18.07.2014 abbildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-169 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-170: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

Von allen identifizierten und abgeschlossenen Phase III Zulassungsstudien (HARMONY 1-8) sollen im folgenden Abschnitt alle bisher nicht dargestellten Studien zusammengefasst werden. Wegen des Verordnungsausschlusses der Glitazone wird dabei wegen fehlender Relevanz für die Versorgung in Deutschland auf die Studien HARMONY 1 und HARMONY 5 verzichtet (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Damit verbleiben: HARMONY 2, HARMONY 4, HARMONY 6, HARMONY 7 und HARMONY 8.

4.3.2.3.1.2 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 ge-

sichtet 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.

Die in diesem Kapitel (4.3.2.3 Weitere Untersuchungen) beschriebenen zusätzlichen Studien wurden aus Transparenzgründen und der Vollständigkeit halber dargestellt. Dabei wurde auf den bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-169) zurückgegriffen und die Begründung für die Auswahl dargelegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.1). Eine zusätzliche bibliographische Recherche war dafür nicht mehr notwendig.

4.3.2.3.1.3 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 4-169) 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 4-171: 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 ¹)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-171 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 in diesem Kapitel (4.3.2.3 Weitere Untersuchungen) beschriebenen zusätzlichen Studien wurden aus Transparenzgründen und der Vollständigkeit halber dargestellt. Dabei wurde auf den bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-169) zurückgegriffen und die Begründung für die Auswahl dargelegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.1). Eine zusätzliche Suche in Studienregistern war dafür nicht mehr notwendig.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte, 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-172: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ¹		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ² (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ³ (ja/nein [Zitat] ⁴)	Publikation (ja/nein [Zitat])
GLP112756 (HARMONY 2)	ja	ja	nein	ja (⁶⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁶² GlaxoSmithKline (GSK) 2013)	ja (⁶³ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	nein
GLP112754 (HARMONY 4)	ja	ja	nein	ja (⁵⁹ GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁶¹ GlaxoSmithKline (GSK) 2013)	ja (⁶⁴ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja (⁶⁵ Nauck et al. 2014)
GLP108486 (HARMONY 6)	ja	ja	nein	ja (⁶⁶ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	ja (⁶⁷ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja (⁶⁸ Derwahl et al. 2014; ⁶⁹ Rosenstock et al. 2014)
GLP114179 (HARMONY 7)	ja	ja	nein	ja (⁷⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	ja (⁷¹ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja (⁷² Pratley et al. 2014)
GLP114130 (HARMONY 8)	ja	ja	nein	ja (⁷³ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	ja (⁷⁴ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja (⁷⁵ Hanefeld et al. 2014; ⁷⁶ Leiter et al. 2014)

¹ Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

² Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

³ Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

⁴ Exemplarisch für alle gefundenen Registereinträge, die sich auf diese Studie beziehen, wird der Eintrag in ClinicalTrials.gov zitiert.

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.

4.3.2.3.2.1 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 4-173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Monotherapie						
HARMONY 2	Phase III, RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, deren Blutzucker unter ihrem aktuellen Therapieplan mit Diät und Bewegung unzureichend kontrolliert war	Placebo (n=105) 30 mg Albiglutid (n=102) 50 mg Albiglutid (n=102)	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/ Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: insgesamt 156 Wochen (randomisiert und verblindet); Erhebung der Zielkriterien nach Woche 52 und 104 Follow-up: 8 Wochen	Amerika (USA, Mexiko) 01/2009 – 01/2013	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Sekundäre und weitere Endpunkte: HbA1c im zeitlichen Verlauf, Nüchternblutzucker, Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall, Anteil Patienten mit einem HbA1c <6,5%, <7,0% und <7,5%, Gewichtsveränderung, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
Add-on zu Metformin plus/minus SH						
HARMONY 4	Phase III, RCT, offen, parallel, multizentrisch mit stratifizierter Randomisierung ¹	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle während Ihrer aktuellen Behandlung mit Metformin alleine oder Metformin und Sulfonylharnstoff unzureichend war	Metformin ± SH + Albiglutid (n=516) Metformin ± SH + Insulin glargin (n=263) Studienresultate für die Subgruppe unter Dreifachtherapie (d.h. mit Metformin + SH als Hintergrundtherapie) befinden sich in	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: insgesamt 156 Wochen; Erhebung der Zielkriterien nach Woche 52 (primärer Endpunkt) sowie 104 (weitere Endpunkte)	USA, Russland, Südafrika, Vereinigtes Königreich 02/2009 – 03/2013	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52; Sekundäre und weitere Endpunkte: HbA1c im zeitlichen Verlauf, Nüchternblutzucker Woche 52 und im zeitlichen Verlauf, Anteil Patienten mit Therapieziel HbA1c <6.5%, <7.0%, <7.5%, Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall, Gewichts-

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

		Modul 5 ²		Nachbeobachtung: 8 Wochen		veränderung, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Bolus-Insulin						
HARMONY 6	Phase III, RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes , deren Blutzucker unter ihrer aktuellen Therapie mit Insulin glargin oder anderem mittel- oder lang- wirksamen Insulin mit oder ohne orale Antidiabetika unzu- reichend kontrolliert war	Albiglutid (n=292) [zu Insulin glargin ± OAD] Insulin lispro (n=294) [zu Insulin glargin ± OAD]	Screening: 2 Wo- chen Run-in/ Stabilisati- on: 4-8 Wochen Behandlung: insge- samt 52 Wochen, Erhebung der Ziel- kriterien nach Wo- che 26 Follow-Up: 8 Wo- chen	USA, Südafrika, Philippinen, Ko- rea, Peru, Indien, Brasilien, Mexi- ko, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Spanien, Taiwan, Frankreich und Hong Kong 11/2009 – 11/2011	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 26. Sekundäre und weitere Endpunkte: HbA1c im zeitlichen Verlauf, Nüchternblutzucker im zeitli- chen Verlauf, Häufigkeit von und Zeit bis zum hyperglykä- mischen Notfall, Anteil der Patienten mit einem HbA1c <6,5% und <7,0%, Gewichts- veränderung, patientenberich- tete Ergebnisse zur Diabetes Medikation anhand des Diabe- tes Medication Satisfaction (Diab-MedSat) Questionnaire, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
Add-on zu Met/SH/TZD / Vergleich zu Liraglutid						
HARMONY 7	Phase III, RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Typ 2 Diabetes, deren Blutzucker unter ihrer aktuellen Therapie mit Metformin, SH, TZD oder einer ande- ren Kombination dieser oralen Antidi- abetika unzureichend kontrolliert war	Liraglutid (n=419) [zu Met/SH/TZD] Albiglutid (n=422) [zu Met/SH/TZD]	Screening: 2 Wo- chen Run-in/ Stabilisati- on: 4 Wochen Behandlung: 32 Wochen Follow-up: 8 Wo- chen	USA, Australien, Peru, Philippinen, Südkorea, Verei- nigtes Königreich, Israel, Spanien 05/2010 – 09/2011	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 32. Sekundäre und weitere Endpunkte: Änderung des HbA1c im zeitlichen Verlauf, Nüchtern- blutzucker im zeitlichen Ver- lauf, Anteil der Patienten mit einem HbA1c <6,5% und <7,0%, Zeit bis zum hyper- glykämischen Notfall, Ge-

						wichtsveränderung, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4						
HARMONY 8	Phase III, RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Typ 2 Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion, deren Blutzucker unter ihrer aktuellen Therapie mit Diät und Bewegung oder antidiabetischen Therapie mit Metformin, SH, TZD oder jegliche Kombination dieser oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert war	Sitagliptin (n=253) [zu Met/SH/TZD] Albiglutid (n=254) [zu Met/SH/TZD]	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/ Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen, Erhebung der Zielkriterien nach Woche 26 Follow-up: 8 Wochen	USA, Südafrika, Indien, Peru, Philippinen, Südkorea, Australien, Brasilien, Kolumbien, Spanien, Israel, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Russland 05/2010 – 05/2012	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 26. Sekundäre und weitere Endpunkte: Änderung des HbA1c im zeitlichen Verlauf, Nüchternblutzucker im zeitlichen Verlauf, Anteil der Patienten mit einem HbA1c <6,5% und <7,0%, Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall, Gewichtsveränderung, patientenberichtete Bewertung des Gesundheitsstatus anhand des EQ-5D, eGFR-Veränderung im zeitlichen Verlauf, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
DPP-4=Dipeptidylpeptidase 4; Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidindion						
¹ Im Studienprotokoll festgelegte Strata: HbA1c (<8.0% / ≥8.0%), vorheriger Myokardinfarkt (ja / nein), Alter (<65 / ≥65), aktuelle antidiabetische Therapie (Metformin allein / Metformin + SH)						
² Quelle: (⁷⁷ GlaxoSmithKline (GSK) 2014)						

Tabelle 4-174: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Albiglutid	Gruppe 2	Gruppe 3	Vorbehandlung, Bedarfsmedikation
Monotherapie				
HARMONY 2	Albiglutid, 30 mg sc, QW	Albiglutid, sc, QW, von Baseline bis Woche 12 30 mg, maskierte Auf- titrierung auf 50 mg QW in Wo- che 12	Placebo, subkutane Injektion, QW	Vorbehandlung: Antidiabetische Therapie an maximal 7 aufeinanderfolgenden Tagen inner- halb der 3 Monate vor Screening. Bedarfsmedikation: Zugabe von sog. Notfall-Medikation (andere Antidiabetika ¹) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
Add-on zu Metformin plus/minus SH				
HARMONY 4	Metformin (≥1500 mg) +/- Sulfonylharn- stoff, in bisheriger Dosierung täglich + Albiglutid, 30 mg sc, QW (bei Bedarf maskierte Do- sisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post- Randomisie- rung)	Metformin (≥1500 mg) +/- Sulfonylharn- stoff, in bisheriger Dosierung täglich + Insulin glargin, beginnend mit 10 IU sc, täg- lich, (bei Bedarf wöchentliche Dosisanpassung gemäß Beipack- zettel ab Woche 4 post- Randomisie- rung)	-	Vorbehandlung: Patienten erhielten Metformin Mono- therapie oder Metformin + Sulfonyl- harnstoff für mindestens 3 Monate vor Screening, und waren auf einer stabilen Dosis von ≥1500 mg für mindestens 8 Wochen vor Randomi- sierung (es sei denn, eine maximal tolerierbare Dosis von <1500 mg war für mindestens 3 Monate vor Scree- ning dokumentiert und wurde über 8 Wochen gehalten) Bedarfsmedikation: Zugabe von sog. Notfall-Medikation (andere Antidiabetika ¹) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin +/- Sulfonylharnstoff, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Bolus-Insulin				
HARMONY 6	Albiglutid, 30 mg sc, QW, ab Woche 8 maskierte Auf- titrierung auf 50 mg bei Bedarf auf Basis des HbA1c-Wertes + Insulin glargin, sc, QD, (Do- sisanpassung anhand Titri- onsschema auf Basis des Nüch-	Insulin lispro, sc, tid präprandial, initiale Dosis gemäß Behand- lungsstandard, Dosisanpassung auf Basis der Blutzucker- Selbstkontrolle nach Ermessen des Prüfarztes + Insulin glargin, sc, QD, (Do- sisanpassung	-	Vorbehandlung: mittel- oder langwirksames Insulin über mindestens 6 Monate aber we- niger als 5 Jahre Run-in Phase: Stabilisierung auf Insulin glargin Bedarfsmedikation: Zugabe von sog. Notfall-Medikation (andere Antidiabetika ¹) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.

	ternblutzuckers nach Ermessen des Prüfarztes) + OADs	anhand Titrationsschema auf Basis des Nüchternblutzuckers nach Ermessen des Prüfarztes) + OADs		
Add-on zu Met/SH/TZD / Vergleich zu Liraglutid				
HARMONY 7	Albiglutid, sc, QW 30 mg bis Woche 6, ab Woche 6 maskierte Auf- titrierung auf 50 mg + Met/SH/TZD (Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika)	Liraglutid, sc, QD Baseline bis Woche 1: 0,6 mg, Woche 1 bis Woche 2: 1,2 mg, ab Woche 2: 1,8 mg + Met/SH/TZD (Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika)	-	Vorbehandlung: Metformin, SH, TZD oder jegliche Kombination dieser oralen Antidiabetika Bedarfsmedikation: Zugabe von sog. Notfall-Medikation (andere Antidiabetika ¹) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4				
HARMONY 8	Albiglutid, 30 mg sc, QW, bei Bedarf maskierte Auf- titrierung auf 50 mg ab Woche 4 post- Randomisierung) + Sitagliptin Placebo + Met/SH/TZD (Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika)	Sitagliptin 25 mg, 50 mg oder 100 mg Tablette QD (Dosis in Abhängigkeit vom Schwere- grad der Nieren- funktionsstö- rung) + Albiglutid Placebo + Met/SH/TZD (Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika)	-	Vorbehandlung: Metformin, SH, TZD oder jegliche Kombination dieser oralen Antidiabetika Bedarfsmedikation: Zugabe von sog. Notfall-Medikation (andere Antidiabetika ¹) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
Met=Metformin; OAD=orales Antidiabetikum; QD=täglich; QW=einmal wöchentlich; sc=subkutan; SH=Sulfonylharnstoff; tid=dreimal täglich; TZD=Thiazolidinedion ¹ Ausnahmen: GLP-1 Rezeptor-Agonist (nicht erlaubt), DPP-4 Inhibitor und TZD (nicht empfohlen)				

Tabelle 4-175: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie	Albiglutid 30 mg wöchentlich	Albiglutid 50 mg wöchentlich	Placebo
N, n	101	99	101
Alter bei Randomisierung, Jahre			
Mittelwert (SD)	53,6 (10,89)	52 (11,75)	53,1 (11,68)
Median (Min-Max)	54,0 (29-79)	53,0 (24-78)	53,0 (20-78)
Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)			
<65 Jahre	85 (84,2)	83 (83,8)	83 (82,2)
≥65 Jahre	16 (15,8)	16 (16,2)	18 (17,8)
Ethnie, n (%) ¹			
Afro-Amerikanisch/Afrikanische Herkunft	10 (9,9)	14 (14,1)	14 (13,9)
Amerikanisch-Indisch oder Alaska Ur- einwohner	1 (1,0)	1 (1,0)	3 (3,0)
Asiatisch – Zentral/ Südasiatische Her- kunft	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Asiatisch – Ostasiatische Herkunft	0	0	2 (2,0)
Asiatisch – Japanische Herkunft	0	0	1 (1,0)
Asiatisch – Südasiatische Herkunft	0	0	2 (2,0)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner	2 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)
Weiß-Arabisch/ Nordafrikanische Her- kunft	2 (2,0)	3 (3,0)	0
Weiß-Weiß/Kaukasisch/ Europäische Herkunft	85 (84,2)	78 (78,8)	79 (78,2)
Andere	0	0	0
Geschlecht, n (%)			
weiblich	43 (42,6)	49 (49,5)	43 (42,6)
männlich	58 (57,4)	50 (50,5)	58 (57,4)
BMI, kg/m ²			
Mittelwert (SD)	33,71 (5,096)	33,85 (5,535)	33,00 (5,404)
Median (Min-Max)	34,00 (21,0-44,0)	34,00 (22,0-45,0)	33,00 (22,0-45,0)
BMI-Kategorie, n (%)			
<25 kg/m ²	5 (5,0)	3 (3,0)	3 (3,0)
≥25 bis <30 kg/m ²	16 (15,8)	22 (22,2)	27 (26,7)
≥30 bis <35 kg/m ²	33 (32,7)	28 (28,3)	34 (33,7)
≥35 kg/m ²	47 (46,5)	46 (46,5)	37 (36,6)

Gewicht, kg			
Mittelwert (SD)	95,76 (19,552)	97,10 (17,816)	95,44 (19,940)
Median (Min-Max)	92,3 (55,0-153,8)	95,5 (61,9-142,2)	94,3 (50,1-162,0)
Ethnizität, n (%)			
Spanisch/Latino	30 (29,7)	26 (26,3)	29 (28,7)
Nicht Spanisch/Latino	71 (70,3)	73 (73,7)	72 (71,3)
HbA1c Ausgangswert, %			
Mittelwert (SD)	8,05 (0,863)	8,21 (0,936)	8,03 (0,906)
Median (Min-Max)	7,8 (6,5-10,2)	8,1 (6,8-10,3)	7,8 (6,8-10,5)
HbA1c Ausgangswert (Kategorie), n (%)			
<8,0%	56 (55,4)	45 (45,5)	58 (57,4)
≥8,0%	45 (44,6)	54 (54,5)	43 (42,6)
Diabetesdauer ² , Jahre			
Mittelwert (SD)	3,41 (3,66)	4,21 (4,55)	4,28 (4,04)
Median (Min-Max)	1,95 (0,01-14,5)	3,1 (0,04-29,58)	3,24 (0,04-24,54)
Diabetesdauer (Kategorie), n (%)			
<2,5Jahre	59 (58,4)	44 (44,4)	41 (40,6)
≥2,5 bis ≤5 Jahre	14 (13,9)	22 (22,2)	26 (25,7)
>5 Jahre	28 (27,7)	33 (33,3)	34 (33,7)
Analysen basieren auf der Safety-Population			
¹ Probanden konnten in mehr als einer Kategorie gezählt werden			
² Bei teilweise fehlendem Datum der Diagnose, wurde bei fehlendem Monat Januar eingefügt und bei fehlendem Tag der erste des Monats			
SD=Standard Deviation			
Quelle: Studienbericht GLP112756/HARMONY 2 (2 Jahres Report), Tabellen 7 + 8, Tabelle 14.1-1.4.1			

Tabelle 4-176: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 4 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH	Met ± SH + Albiglutid	Met ± SH + Glargin
N	504	241
Alter bei Randomisierung, Jahre		
n	504	241
Mittelwert (SD)	55,8 (9,33)	54,7 (9,75)
Median (Min-Max)	56,0 (27-81)	55,0 (26-83)
Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)		
n	504	241
<65 Jahre	424 (84,1)	202 (83,8)
≥65 Jahre	80 (15,9)	39 (16,2)
Ethnie, n (%) ¹		
n	504	241
Afro-Amerikanisch/Afrikanische Herkunft	130 (25,8)	64 (26,6)
Amerikanisch-Indisch oder Alaska Ureinwohner	3 (0,6)	1 (0,4)
Asiatisch – Zentral/ Südasiatische Herkunft	7 (1,4)	5 (2,1)
Asiatisch – Ostasiatische Herkunft	2 (0,4)	1 (0,4)
Asiatisch – Japanische Herkunft	0	1 (0,4)
Asiatisch – Südostasiatische Herkunft	16 (3,2)	8 (3,3)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,2)	0
Weiß-Arabisch/ Nordafrikanische Herkunft	7 (1,4)	2 (0,8)
Weiß-Weiß/Kaukasisch/ Europäische Herkunft	342 (67,9)	158 (65,6)
Andere	2 (0,4)	1 (0,4)
Geschlecht, n (%)		
n	504	241
weiblich	218 (43,3)	109 (45,2)
männlich	286 (56,7)	132 (54,8)
BMI, kg/m ²		
n	504	241
Mittelwert (SD)	33,18 (5,56)	32,98 (5,44)
Median (Min-Max)	33,00 (20,0-46,0)	32,00 (20,0-45,0)
BMI-Kategorie, n (%)		
n	504	241
<25 kg/m ²	26 (5,2)	8 (3,3)
≥25 bis <30 kg/m ²	116 (23,0)	63 (26,1)

Add-on zu Metformin plus/minus SH	Met ± SH + Albiglutid	Met ± SH + Glargin
≥30 bis <35 kg/m ²	155 (30,8)	83 (34,4)
≥35 kg/m ²	207 (41,1)	87 (36,1)
Gewicht, kg		
n	504	241
Mittelwert (SD)	95,08 (19,66)	94,55 (19,08)
Median (Min-Max)	93,10 (46,1-151,5)	91,00 (57,4-151,4)
Ethnizität, n (%)		
n	504	241
Spanisch/Latino	81 (16,1)	38 (15,8)
Nicht Spanisch/Latino	423 (83,9)	203 (84,2)
HbA1c Ausgangswert, %		
n	504	241
Mittelwert (SD)	8,28 (0,900)	8,37 (0,956)
Median (Min-Max)	8,20 (6,5-11,0)	8,30 (6,7-10,5)
HbA1c Ausgangswert (Kategorie), n (%)		
n	504	241
<8,0%	210 (41,7)	98 (40,7)
≥8,0%	294 (58,3)	143 (59,3)
Diabetesdauer², Jahre		
n	504	241
Mittelwert (SD)	8,93 (6,51)	8,44 (5,69)
Median (Min-Max)	7,51 (0,3-35,3)	7,42 (0,4-34,6)
Diabetesdauer (Kategorie), n (%)		
n	504	241
<5Jahre	156 (31,0)	81 (33,6)
≥5 bis ≤10 Jahre	182 (36,1)	77 (32,0)
>10 Jahre	166 (32,9)	83 (34,4)
Dosis-Titration	Albiglutid Titration	
Patienten mit Auftitrierung, n (%)	388 (77,0)	
Patienten ohne Auftitrierung, n (%)	116 (23,0)	
Zeit bis Auftitrierung (Wochen), Mittelwert (Min-Max)	31,2 (10-131)	
Mittlere Dosis (mg)	43,4 (Woche 48)	
Anzahl Patienten mit Auftitrierung bis Zeit der Auftitrierung		
<4 Wochen	0	
≥4 bis <12 Wochen	3 (0,6)	
≥12 bis <24 Wochen	138 (27,4)	
≥24 bis <48 Wochen	197 (39,1)	

Add-on zu Metformin plus/minus SH	Met ± SH + Albiglutid	Met ± SH + Glargin
≥48 bis <143 Wochen	50 (9,9)	
<p>N=Anzahl Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Wert ¹ Probanden konnten in mehr als einer Kategorie gezählt werden ² Bei teilweise fehlendem Datum der Diagnose, wurde bei fehlendem Monat Januar eingefügt und bei fehlendem Tag der erste des Monats Analysen basieren auf der Safety-Population für jeweiligen Datenschnitt Woche 104 Met=Metformin; SD=Standard Deviation; SH=Sulfonylharnstoff</p>		
<p>Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 9, 10 und 16, Kapitel 5.8.2</p>		

Tabelle 4-177: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin	Albiglutid	Lispro
N, n	285	281
Alter bei Randomisierung, Jahre		
Mittelwert (SD)	54,8 (9,1)	56,3 (8,87)
Median (Min-Max)	55,0 (18-75)	56,0 (35-76)
Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)		
<65 Jahre	253 (88,8)	228 (81,1)
≥65 Jahre	32 (11,2)	53 (18,9)
Ethnie, n (%) ¹		
Afro-Amerikanisch/Afrikanische Herkunft	39 (13,7)	34 (12,1)
Amerikanisch-Indisch oder Alaska Ureinwohner	29 (10,2)	20 (7,1)
Asiatisch – zentral/ Südasiatische Herkunft	17 (6,0)	17 (6,0)
Asiatisch – Ostasiatische Herkunft	15 (5,3)	17 (6,0)
Asiatisch – Japanische Herkunft ²	-	-
Asiatisch – Südostasiatische Herkunft	16 (5,6)	16 (5,7)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,4)	3 (1,1)
Weiß-Arabisch/ Nordafrikanische Herkunft	2 (0,7)	3 (1,1)
Weiß-Weiß/kaukasisch/ Europäische Herkunft	174 (61,1)	171 (60,9)
Andere	1 (0,4)	1 (0,4)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	153 (53,7)	145 (51,6)
männlich	132 (46,3)	136 (48,4)
BMI, kg/m ²		
Mittelwert (SD)	33,15 (6,013)	32,9 (5,812)
Median (Min-Max)	33,00 (21,0-46,0)	33,00 (21,0-45,0)
BMI-Kategorie, n (%)		
<25 kg/m ²	17 (6,0)	27 (9,6)
≥25 bis <30 kg/m ²	71 (24,9)	55 (19,6)
≥30 bis <35 kg/m ²	79 (27,7)	79 (28,1)
≥35 kg/m ²	118 (41,4)	120 (42,7)
Gewicht, kg		
Mittelwert (SD)	92,5 (21,50)	91,61 (20,96)
Median (Min-Max)	91,50 (45,7-153,7)	93,30 (51,6-150,6)

Ethnizität, n (%)		
Spanisch/Latino	75 (26,3)	70 (24,9)
Nicht Spanisch/Latino	210 (73,7)	211 (75,1)
HbA1c Ausgangswert, %		
Mittelwert (SD)	8,48 (0,92)	8,44 (0,86)
Median (Min-Max)	8,4 (6,5-11,4)	8,4 (6,7-10,5)
HbA1c Ausgangswert (Kategorie), n (%)		
<8,5%	150 (52,6)	144 (51,2)
≥8,5%	135 (47,4)	137 (48,8)
Diabetesdauer, Jahre		
Mittelwert (SD)	11,30 (6,691)	10,84 (6,157)
Median (Min-Max)	10,33 (0,6-37,2)	10,20 (0,7-35,4)
Diabetesdauer (Kategorie), n (%)		
<8Jahre	103 (36,1)	107 (38,1)
≥8 bis <13 Jahre	92 (32,3)	86 (30,6)
≥13 Jahre	90 (31,6)	88 (31,3)
Insulin glargin, Gesamttagesdosis, IU		
Anzahl Patienten (Baseline)	285	281
Mittelwert (SD)	47,0 (29,74)	43,4 (26,73)
Median (Min-Max)	4, 200	8, 200
Anzahl Patienten (Woche 26)	256	259
Mittelwert (SD)	53,2 (34,21)	50,6 (29,69)
Veränderung vom Ausgangswert, Mittelwert (SD)	5,9 (14,09)	6,9 (13,95)
Median (Min-Max)	6, 280	7, 200
Anzahl Patienten (Woche 52)	242	239
Mittelwert (SD)	55,3 (36,19)	53,0 (31,33)
Veränderung vom Ausgangswert, Mittelwert (SD)	8,6 (18,13)	9,0 (15,62)
Median (Min-Max)	6, 300	9, 200
Insulin lispro, durchschnittliche Tagesdosis, IU		
Anzahl Patienten (Baseline)		278
Mittelwert (SD)		15,5 (12,62)
Median (Min-Max)		1, 90
Anzahl Patienten (Woche 26)		255
Mittelwert (SD)		30,6 (26,62)
Median (Min-Max)		1, 162
Anzahl Patienten (Woche 52)		234
Mittelwert (SD)		33,6 (31,47)
Median (Min-Max)		3, 222
Albiglutid Auftitrierung, n (%)	197 (69,1)	

Analysen basieren auf der Safety-Population

¹ Probanden konnten in mehr als einer Kategorie gezählt werden

² Ethnische Gruppe in dieser Studie nicht vertreten

IU=internationale Einheit, SD=Standard Deviation

Quelle: Studienbericht GLP108486/HARMONY 6 (2 Jahres Report), Tabellen 9 + 10, Tabelle 14.1-1.4.1, Tabelle 13 (Insulin glargin Dosis), Tabelle 14 (Insulin lispro Dosis), Kapitel 5.6.4 (Albiglutid Auftitrierung)

Tabelle 4-178: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD	Albiglutid	Liraglutid
N, n	404	408
Alter bei Randomisierung, Jahre		
Mittelwert (SD)	55,4 (10,11)	55,8 (9,95)
Median (Min-Max)	55,5 (25-77)	56,0 (21-82)
Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)		
<65 Jahre	331 (81,9)	336 (82,4)
≥65 Jahre	73 (18,1)	72 (17,6)
Ethnie, n (%) ¹		
Afro-Amerikanisch/Afrikanische Herkunft	47 (11,6)	29 (7,1)
Amerikanisch-Indisch oder Alaska Ureinwohner	31 (7,7)	37 (9,1)
Asiatisch – zentral/ Südasiatische Herkunft	3 (0,7)	9 (2,2)
Asiatisch – Ostasiatische Herkunft	26 (6,4)	18 (4,4)
Asiatisch – Japanische Herkunft	0	3 (0,7)
Asiatisch – Südostasiatische Herkunft	17 (4,2)	19 (4,7)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner	0	2 (0,5)
Weiß-Arabisch/ Nordafrikanische Herkunft	5 (1,2)	6 (1,5)
Weiß-Weiß/kaukasisch/ Europäische Herkunft	277 (68,6)	285 (69,9)
Andere	-	-
Geschlecht, n (%)		
weiblich	213 (52,7)	190 (46,6)
männlich	191 (47,3)	218 (53,4)
BMI, kg/m ²		
Mittelwert (SD)	32,83 (5,960)	32,76 (5,850)
Median (Min-Max)	33,00 (20,0-48,0)	32,00 (21,0-46,0)
BMI-Kategorie, n (%)		
<25 kg/m ²	30 (7,4)	26 (6,4)
≥25 bis <30 kg/m ²	99 (24,5)	108 (26,5)
≥30 bis <35 kg/m ²	123 (30,4)	122 (29,9)
≥35 kg/m ²	152 (37,6)	152 (37,3)
Gewicht, kg		
Mittelwert (SD)	91,67 (21,215)	92,83 (22,144)
Median (Min-Max)	90,00 (47,8-155,4)	90,35 (48,6-154,0)
Ethnizität, n (%)		
Spanisch/Latino	113 (28,0)	128 (31,4)
Nicht Spanisch/Latino	291 (72,0)	280 (68,6)

HbA1c Ausgangswert, %		
Mittelwert (SD)	8,19 (0,903)	8,15 (0,840)
Median (Min-Max)	8,10 (6,6-11,3)	8,10 (6,5-10,5)
HbA1c Ausgangswert (Kategorie), n (%)		
<8,0%	177 (43,8)	179 (43,9)
≥8,0%	227 (56,2)	229 (56,1)
Diabetesdauer ² , Jahre		
Mittelwert (SD)	8,43 (6,076)	8,3 (5,561)
Median (Min-Max)	7,39 (0,1-35,6)	7,62 (0,2-36,7)
Diabetesdauer (Kategorie), n (%)		
<5Jahre	146 (36,1)	123 (30,1)
≥5 bis <10 Jahre	114 (28,2)	154 (37,7)
≥10 Jahre	144 (35,6)	131 (32,1)
Analysen basieren auf der Safety-Population		
¹ Probanden konnten in mehr als einer Kategorie gezählt werden		
² Bei teilweise fehlendem Datum der Diagnose, wurde bei fehlendem Monat Januar eingefügt und bei fehlendem Tag der erste des Monats		
SD=Standard Deviation		
Quelle: Studienbericht GLP114179/HARMONY 7 (2 Jahres Report), Tabellen 8 + 9, Tabelle 14.1-1.4.1		

Tabelle 4-179: Charakterisierung der Studienpopulationen, HARMONY 8 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion	Albiglutid	Sitagliptin
N, n	249	246
Alter bei Randomisierung, Jahre		
Mittelwert (SD)	63,2 (8,37)	63,5 (9,02)
Median (Min-Max)	63,0 (41-83)	64,0 (23-82)
Alterkategorie bei Randomisierung, n (%)		
<65 Jahre	141 (56,6)	138 (56,1)
≥65 Jahre	108 (43,4)	108 (43,9)
Ethnie, n (%) ¹		
Afro-Amerikanisch/Afrikanische Herkunft	36 (14,5)	42 (17,1)
Amerikanisch-Indisch oder Alaska Ureinwohner	16 (6,4)	16 (6,5)
Asiatisch – zentral/ Südasiatische Herkunft	45 (18,1)	33 (13,4)
Asiatisch – Ostasiatische Herkunft	26 (10,4)	29 (11,8)
Asiatisch – Japanische Herkunft ²	-	-
Asiatisch – Südostasiatische Herkunft	13 (5,2)	14 (5,7)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,4)	0
Weiß-Arabisch/ Nordafrikanische Herkunft	0	1 (0,4)
Weiß-Weiß/kaukasisch/ Europäische Herkunft	113 (45,4)	113 (45,9)
Andere	-	-
Geschlecht, n (%)		
weiblich	113 (45,4)	116 (47,2)
männlich	136 (54,6)	130 (52,8)
BMI, kg/m ²		
Mittelwert (SD)	30,35 (5,466)	30,43 (5,828)
Median (Min-Max)	30,00 (20,0-46,0)	30,00 (21,0-46,0)
BMI-Kategorie, n (%)		
<25 kg/m ²	33 (13,3)	38 (15,4)
≥25 bis <30 kg/m ²	89 (35,7)	82 (33,3)
≥30 bis <35 kg/m ²	73 (29,3)	68 (27,6)
≥35 kg/m ²	54 (21,7)	58 (23,6)
Gewicht, kg		
Mittelwert (SD)	83,25 (19,902)	82,84 (20,649)
Median (Min-Max)	81,60 (45,9-141,0)	79,60(48,9-157,5)

Ethnizität, n (%)		
Spanisch/Latino	40 (16,1)	31 (12,6)
Nicht Spanisch/Latino	209 (83,9)	215 (87,4)
HbA1c Ausgangswert, %		
Mittelwert (SD)	8,13 (1,036)	8,23 (0,942)
Median (Min-Max)	7,90 (6,9-17,3)	8,10 (6,0-11,4)
HbA1c Ausgangswert (Kategorie), n (%)		
<8,0%	131 (52,6)	107 (43,5)
≥8,0%	118 (47,4)	139 (56,5)
Diabetesdauer ³ , Jahre		
Mittelwert (SD)	10,83 (7,403)	11,62 (8,476)
Median (Min-Max)	9,47 (0,3-35,8)	10,62 (0,4-51,0)
Diabetesdauer (Kategorie), n (%)		
<7Jahre	99 (39,8)	88 (35,8)
≥7 bis ≤13 Jahre	75 (30,1)	73 (29,7)
>13 Jahre	75 (30,1)	85 (34,6)
Schweregrad ⁴ der Nierenfunktionsstörung, n (%)		
Leicht (eGFR ≥60 bis ≤89 mL/min)	128 (51,4)	128 (52,0)
Mittel (eGFR ≥30 bis ≤59 mL/min)	102 (41,0)	101 (41,1)
Schwer (eGFR ≥15 bis ≤29 mL/min)	19 (7,6)	17 (6,9)
Dosistitration		
Patienten (gesamt) mit Auftitrierung, n (%)	141 (56,6)	
Dosis (mg) an Woche 26 ⁴		
n	220	206
Mittelwert (SD)	40,2 (10,02)	84,8 (25,49)
Dosis (mg) an Woche 52 ⁴		
n	198	178
Mittelwert (SD)	42,4 (9,73)	87,4 (24,10)
Analysen basieren auf der Safety-Population		
¹ Probanden konnten in mehr als einer Kategorie gezählt werden		
² Ethnische Gruppe in dieser Studie nicht vertreten		
³ Bei teilweise fehlendem Datum der Diagnose, wurde bei fehlendem Monat Januar eingefügt und bei fehlendem Tag der erste des Monats		
⁴ Berücksichtigt Patienten mit bis dahin abgeschlossener Behandlung		
Quelle: Studienbericht GLP114130/HARMONY 8 (2 Jahres Report), Tabellen 7 + 8, Tabelle 14.1-1.4.1, Tabelle 12 (Albiglutid Auftitrierung)		

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.

Zusätzlich zur Studie HARMONY 3, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ermittlung des Zusatznutzens von Albiglutid herangezogen und in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt wurde, erfolgt in diesem Abschnitt die ergänzende und zusammenfassende Beschreibung der Studien HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8.

Die Studien HARMONY 1 und 5 wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt und somit nicht zusammenfassend beschrieben, da in diesen Studien in mindestens einem Studienarm ein Glitazon verabreicht wurde, für diese Wirkstoffgruppe jedoch aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des T2DM keine Relevanz für die gesetzliche Krankenversicherung besteht (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

Die 5 Phase III Studien HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8 basieren auf einem randomisierten, parallelen, multizentrischen Studiendesign. Während die Studien HARMONY 2 und 8 doppelblind waren, handelt es sich bei den Studien HARMONY 4, 6 und 7 um offene Studien. Das offene Design dieser Studien ist dadurch gerechtfertigt, dass in den aktiven Kontrollarmen injizierbare Produkte wie Insulin lispro und Liraglutid verabreicht wurden.

Es wurden erwachsene Patienten mit T2DM eingeschlossen, deren Blutzucker unter ihrer aktuellen Therapie unzureichend kontrolliert war. Aktuelle Therapien waren Diät und Bewegung (HARMONY 2), Metformin alleine oder Metformin und Sulfonylharnstoff (HARMONY 4), Insulin glargin oder ein anderes mittel- oder langwirksames Insulin mit oder ohne orale Antidiabetika (HARMONY 6), Metformin, SH, TZD oder eine andere Kombination dieser oralen Antidiabetika (HARMONY 7) oder Diät und Bewegung oder eine antidiabetische Therapie mit Metformin, SH, TZD oder jegliche Kombination dieser oralen Antidiabetika (HARMONY 8). Die Teilnehmer der HARMONY 8 Studie hatten außerdem eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Untersucht wurde Albiglutid 30 mg oder 50 mg einmal wöchentlich in der Monotherapie (HARMONY 2), als Add-on zu Metformin plus/minus SH (HARMONY 4), als Add-on zu Basalinsulin (HARMONY 6) oder als Add-on zu Met/SH/TZD (HARMONY 7 und 8). Vergleichsarme der vier Studien waren Placebo (HARMONY 2) oder wichtige Wirkstoffklassen, die derzeit in der Behandlung des T2DM eingesetzt werden: das langwirksame Insulinanalogon Glargin (HARMONY 4), das kurz wirksame (prandiale) Insulinanalogon Lispro (HARMONY 6), der GLP-1-Rezeptor-Agonist Liraglutid (HARMONY 7) oder der DPP-4-Inhibitor Sitagliptin (HARMONY 8).

Die Phase III Studien waren in vier Abschnitte gegliedert: eine Pre-Screening und Screening Phase mit einer Dauer von ca. 2 Wochen, eine Run-in/Stabilisations-Phase von 4-8 Wochen, eine Behandlungsphase zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie eine Follow-up Phase mit einer Dauer von 8 Wochen.

Primärer Endpunkt aller vier Studien war die Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert. Sekundäre und weitere Endpunkte beinhalteten die Änderung des HbA1c-Wertes im

zeitlichen Verlauf, Gewichtsveränderung, Anteil der Patienten, die ein HbA1c Behandlungsziel erreichten, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse.

HARMONY 2 wurde doppelblind in 3 Parallelgruppen durchgeführt. T2DM Patienten, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung unzureichend kontrolliert war, wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 zu Albiglutid 30 mg, Albiglutid 50 mg oder Placebo randomisiert. Innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sollten die Patienten kein antidiabetisches Medikament länger als an 7 aufeinanderfolgenden Tagen erhalten haben. Hyperglykämie-Notfallmedikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika wie Metformin oder Insulin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation war erlaubt. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatide oder Liraglutid waren nicht erlaubt. DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) oder Thiazolidinedion waren nicht empfohlen. Die Behandlungsphase der Studie dauerte insgesamt 156 Wochen, die Zielkriterien wurden nach Woche 52 und 104 erhoben.

Die Safety-Population bestand aus insgesamt 301 Patienten (Albiglutid 30 mg N=101, Albiglutid 50 mg N=99, Placebo N=101). Die demographischen und andere Charakteristika waren zu Studienbeginn in allen Behandlungsarmen ähnlich und es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Die Patienten waren im Durchschnitt 52,9 Jahre alt, 55% waren Männer und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 4 Jahre. Mit einem durchschnittlichen BMI von ca. 34 kg/m² war der Großteil der Patienten übergewichtig oder fettleibig. Der HbA1c Ausgangswert war 8,1% (SD 0,9). Die meisten Patienten waren weiß/ kaukasisch/ europäischer Herkunft (80,4%).

HARMONY 4 wurde offen in 2 Parallelgruppen durchgeführt, wobei Patienten, deren Blutzuckerkontrolle unter Metformin alleine oder Metformin und Sulfonylharnstoff unzureichend (HbA1c 7-10%) war, in einem Verhältnis von 2:1 entweder zu Albiglutid oder Insulin glargin randomisiert wurden. Metformin (entweder zusammen mit Sulfonylharnstoff oder alleine) wurde von den Probanden während der Studiendauer in der bisherigen Dosis weiter eingenommen. Probanden, die unter Sulfonylharnstoff schwerwiegende oder wiederholte hypoglykämische Ereignisse hatten, reduzierten oder stoppten nach Absprache die Einnahme von Sulfonylharnstoff.

Während einer 4-wöchigen Run-in/Stabilisierungs-Phase wurde überprüft, dass die Studienteilnehmer seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening Metformin (entweder zusammen mit Sulfonylharnstoff oder alleine) und seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis von ≥ 1500 mg Metformin erhielten, sofern nicht eine niedrigere Dosis als die maximal tolerierbare Dosis dokumentiert war. Hyperglykämie-Notfallmedikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika; außer andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie war in beiden Studienarmen erlaubt. Die Studie dauerte insgesamt 156 Wochen, mit einer Nachbeobachtung von weiteren 8 Wochen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert an Woche 52.

Die Safety-Population bestand insgesamt aus 745 Patienten (Albiglutid+Metformin±Sulfonylharnstoff N=504, Glargin+Metformin±Sulfonylharnstoff N=241).

Die demographischen und andere Charakteristika waren zu Studienbeginn ähnlich. Die Patienten waren im Durchschnitt 56 Jahre alt, 56% waren Männer und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 9 Jahre. Der HbA1c Ausgangswert war 8,3% (SD 0,92%).

Sowohl Albiglutid als auch Insulin glargin konnten ab Woche 4 auftitriert werden. Kriterien für eine Dosistitration waren zwischen Woche 4 und 12 ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 250 mg/dl und ein HbA1c-Wert, der sich seit Studienbeginn nicht verändert hat oder gestiegen ist. Wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und 24 $\geq 7,0\%$ war und sich seit Studienbeginn um $\leq 0,5\%$ verringert hat und wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 24 und 143 $\geq 7,0\%$ war, konnte Albiglutid bzw. Insulin glargin ebenfalls auftitriert werden. Albiglutid wurde von 30 mg auf 50 mg einmal wöchentlich und Insulin glargin beginnend mit 10 Einheiten täglich und wöchentlichen Anpassungen auftitriert.

Albiglutid wurde bei 77,0% der Patienten (388 von den insgesamt 504 Patienten in der Safety-Population) auftitriert. Bei den Patienten mit einer Dosistitration war die mittlere Albiglutid-Dosis an Woche 48 43,4 mg und nach zwei Jahren 45,4 mg. Die mittlere Insulin glargin-Dosis war zu Beginn 10,1 IU (SD 2,97), stieg bis Woche 52 auf 35,1 IU (SD 25,6) an und stieg leicht weiter bis 39,9 IU (SD 28,2) in Woche 104.

HARMONY 6 wurde als offene Studie in 2 Parallelgruppen durchgeführt und schloss T2DM Patienten ein, deren Blutzucker unter ihrer aktuellen Therapie mit Insulin glargin oder anderem mittel- oder langwirksamem Insulin mit oder ohne orale Antidiabetika unzureichend kontrolliert war. In einem Verhältnis von 1:1 wurden die Patienten entweder in die Kombination von Albiglutid plus Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika oder in die Kombination von Insulin lispro plus Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika randomisiert. Probanden hatten seit mindestens 6 Monaten, aber weniger als 5 Jahren, intermediär- oder langwirksames Insulin erhalten und trotz Dosisanpassungen auf Basis von Blutzuckerselbstmessungen keinen HbA1c-Wert $< 7,0\%$ erreicht. Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls erfolgte Dosistitration der Studienmedikation (z.B. weitere Titration des Insulin glargins) oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatide oder Liraglutid waren für den Albiglutid-Arm nicht erlaubt. DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) waren nicht empfohlen. Die Behandlungsphase der Studie dauerte insgesamt 52 Wochen, die Erhebung der primären Zielkriterien erfolgte nach Woche 26. Nach weiteren 26 Wochen erfolgte an Woche 52 eine erneute Erhebung der Zielkriterien.

Die Safety-Population bestand aus insgesamt 566 Patienten (Albiglutid N=285, Lispro N=281). Abgesehen vom Alter unterschieden sich die beiden Studienarme nicht hinsichtlich demographischer und anderer Charakteristika zu Studienbeginn. Mit einer Altersspanne von 18-75 Jahren wurden in den Albiglutid-Arm jüngere Patienten randomisiert als in den Lispro-Arm (35-76 Jahre). Im Albiglutid-Arm waren 11,2% der Patienten 65 Jahre oder älter, verglichen mit 18,9% der Patienten im Lispro-Arm. Die Patienten waren seit 11 Jahren an T2DM erkrankt und 47% waren Männer. Der HbA1c Ausgangswert lag bei 8,5% (SD 0,9%).

In HARMONY 6 war Auftitrierung von Albiglutid ab Woche 8 erlaubt. Wenn der HbA1c-Wert zwischen Woche 8 und 12 $>0,8\%$ und zwischen Woche 12 und 26 $\geq 7,5\%$ war, konnte Albiglutid von 30 mg auf 50 mg einmal wöchentlich auftitriert werden.

Insulin glargin wurde gemäß eines Titrationsschemas nach Ermessen des Prüfarztes auftitriert, um einen Nüchternblutzucker von $<5,6$ mmol/l zu erreichen. Die Titration basierte auf den Nüchternblutzuckerwerten der vorhergehenden 2 Tage (basierend auf Selbstkontrolle des Blutzuckers). Der empfohlene Insulinanstieg lag zwischen 2 bis 8 IU, je nach dem Grad der Hyperglykämie. Die Insulindosis konnte auch im Falle einer Hypoglykämie verringert werden, im Falle einer schweren Hypoglykämie um 10-15%.

Patienten im Insulin lispro-Arm begannen mit präprandialem Insulin lispro basierend auf Werten der Blutzucker-Selbstkontrolle, das im Ermessen des Prüfarztes auf die Essenszeiten des Patienten verteilt wurde. Die Dosis wurde nach Ermessen des Prüfarztes auftitriert, um einen präprandialen Blutzuckerspiegel von 4,4 bis 7,2 mmol/l und postprandiale Spitzen (1-2 h) von 10 mmol/l zu erreichen, basierend auf dem Durchschnittsblutzuckerwert der zwei vorangegangenen Tage (Blutzucker-Selbstkontrolle vor und 2 Stunden nach jeder Mahlzeit und vor dem Schlafengehen).

Albiglutid wurde bei 69,1% der Patienten (197 von den insgesamt 285 Patienten in der Safety-Population) auftitriert. Bei Insulin glargin stieg die Gesamttagesdosis nach Studienbeginn in beiden Gruppen an, etwas mehr in der Insulin lispro-Gruppe. Die durchschnittliche Insulin lispro-Dosis verdoppelte sich nahezu vom Ausgangswert bis Woche 26 und erhöhte sich nur leicht noch einmal bis Woche 52.

HARMONY 7 wurde als offene Studie in 2 Parallelgruppen durchgeführt. T2DM Patienten, deren Blutzucker unter Metformin, SH, TZD oder einer anderen Kombination dieser oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert war, wurden in einem Verhältnis von 1:1 entweder in die Kombination Met/SH/TZD plus Albiglutid oder in die Kombination Met/SH/TZD + Liraglutid randomisiert. Während der Studienteilnahme setzten die Patienten ihre bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika fort. Patienten, die Sufonylharnstoffe einnahmen, mussten eventuell ihre SH-Dosierung ändern. Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls erfolgte Dositration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatide oder Liraglutid waren nicht erlaubt. DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) oder Thiazolidinedion (Rosiglitazon oder Pioglitazon) waren nicht empfohlen. Die Behandlungsphase der Studie dauerte insgesamt 32 Wochen, nach welchen die Zielkriterien erhoben wurden.

Die Safety-Population bestand aus insgesamt 812 Patienten (Albiglutid N=404, Liraglutid N=408). Abgesehen von der Diabetesdauer (Kategorie) unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht hinsichtlich demografischer und anderer Charakteristika zu Studienbeginn. Diesbezüglich gab es einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0140$) zwischen den Behandlungsgruppen: in der Liraglutid-Gruppe hatte ein größerer Anteil der Patienten eine Krankheitsdauer zwischen ≥ 5 und <10 Jahren als in der Albiglutid-Gruppe (37,7% vs.

28,2%). Die Patienten waren bei Randomisierung im Mittel 55,6 Jahre alt, seit 8 Jahren an T2DM erkrankt und 50% waren Männer. Der HbA1c Ausgangswert lag bei 8,2% (SD 0,9%). Über 90% der Studienteilnehmer bekamen eine Metformin Behandlung (mit oder ohne SH und/oder TZD).

HARMONY 8 wurde als doppelblinde Studie in 2 Parallelgruppen durchgeführt und schloss Patienten mit T2DM und eingeschränkter Nierenfunktion ein, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung oder antidiabetischen Therapien mit Metformin, SH, TZD oder jeglicher Kombination dieser oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert war. In einem Verhältnis von 1:1 wurden die Patienten entweder in die Kombination Met/SH/TZD plus Albiglutid oder in die Kombination Met/SH/TZD plus Sitagliptin randomisiert. Die Patienten setzten ihre bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika wie Met, SH und/oder TZD während der Studienteilnahme fort, es sei denn sie erfüllten ein Kriterium der Dosisanpassung, basierend auf HbA1c, eGFR oder beidem. Patienten mit Metformin bei einem eGFR <60ml/min wurden aufgrund der Kontraindikation ausgewaschen. Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls erfolgte Dosistitration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (Insulin oder andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid waren nicht erlaubt. Thiazolidinedione (Rosiglitazon oder Pioglitazon) waren nicht empfohlen. Die Behandlungsphase der Studie dauerte insgesamt 52 Wochen, die Erhebung der Zielkriterien erfolgte nach 26 Wochen.

Die Safety-Population bestand aus insgesamt 495 Patienten (Albiglutid N=249, Sitagliptin N=246). Die Schwere der Nierenfunktionsstörungen war ausgewogen zwischen den Behandlungsarmen. 52% der Patienten hatten eine leichte, 41% eine mittlere und 7% eine schwere Nierenfunktionsstörung. Bei Studienbeginn waren die Patienten im Durchschnitt 63,3 Jahre alt, 54% waren Männer und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 11 Jahre. Hinsichtlich der HbA1c Kategorie gab es einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0424$) zwischen den Behandlungsgruppen. In der Albiglutid-Gruppe hatte ein größerer Anteil der Patienten einen HbA1c <8,0% als in der Sitagliptin-Gruppe (52,6% vs. 43,5%). Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied beim HbA1c Ausgangswert, welcher bei 8,18% (SD 0,99) lag. Ungefähr 40% der Studienteilnehmer bekamen eine Metformin Behandlung (mit oder ohne SH und/oder TZD).

Bei etwa 57% der Patienten wurde die Albiglutid-Dosis von 30 mg auf 50 mg wöchentlich auftitriert. Die mittlere Dosis war 40,2 mg an Woche 26 und bei 42,4 mg an Woche 52. Der Anteil der Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung lag bei 53% (n=69 von 128), der mit mittlerer Nierenfunktionsstörung bei 60% (n=61 von 102) und mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei 58% (n=11 von 19) und war somit ähnlich wie die Gesamtgruppe der mit Albiglutid behandelten Patienten.

HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8

In allen 5 Studien umfasste die ITT-Population alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und bei denen der Ausgangswert und min-

destens ein weiterer Wert des primären Endpunktes vorlag (HbA1c). Die ITT-Definition entsprach damit nicht der strengen Verwendung des ITT-Prinzips, bei der alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet werden. Um den Nichtberücksichtigungsanteil der Patienten möglichst niedrig zu halten, wurden alle Endpunkte außer dem primären Endpunkt HbA1c-Veränderung und der Gewichtsveränderung auf Basis der Safety-Population analysiert. Die Safety-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet wurden. Die jeweilige Anzahl der Patienten in den entsprechenden Populationen ist in Abbildung 4-22 (HARMONY 2), Abbildung 4-23 (HARMONY 4), Abbildung 4-24 (HARMONY 6), Abbildung 4-25 (HARMONY 7) und Abbildung 4-26 (HARMONY 8) dargestellt.

4.3.2.3.2 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 4-180: 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			
HARMONY 2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für die 5 Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, als niedrig eingeschätzt. Es erfolgte in allen Studien eine adäquate Randomisierung und Gruppenzuteilung. Im Studienprotokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet. Es liegen keine Anzei-

chen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Bei HARMONY 2 und 8 waren sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. HARMONY 4, 6 und 7 wurden offen durchgeführt. Aufgrund des unterschiedlichen Aussehens der beiden Studienmedikationen einschließlich des zur jeweiligen Applikation vorgesehenen Pens, der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten und –zeiten sowie der unterschiedlichen Wirkspiegel und der Möglichkeit oder Erfordernis der Auftitrierung wäre eine Verblindung nur erschwert möglich gewesen. Patienten und Behandler waren nicht verblindet, jedoch gab es eine Reihe von Maßnahmen, die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme zu reduzieren und die Erhebung der Endpunkte zu objektivieren oder zu verblinden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aus diesem Grund in allen 5 Studien als niedrig bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-181: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	HbA1c-Veränderung	HbA1c Behandlungsziel <7,0% [% Patienten]	Gewichtsveränderung	Lebensqualität	Therapiezufriedenheit
HARMONY 2	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
HARMONY 4	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
HARMONY 6	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
HARMONY 7	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
HARMONY 8	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Studie	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Reaktionen an Injektionsstelle
HARMONY 2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
HARMONY 4	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
HARMONY 6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
HARMONY 7	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
HARMONY 8	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Pankreatitis
HARMONY 2	Ja
HARMONY 4	Ja
HARMONY 6	Ja
HARMONY 7	Ja
HARMONY 8	Ja

4.3.2.3.1 HbA1c-Veränderung – 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 4-182: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c-Veränderung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	<p>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 war primärer Endpunkt.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und Woche 52 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenz.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und definierten Studienvisiten bis Woche 52 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenzen zur Darstellung der HbA1c-Veränderung im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Falls der Wert von Woche 52 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 52 berücksichtigt (LOCF).</p> <p>Von Patienten, die vor Woche 52 eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhielten, wurde für die Analyse des primären Endpunkts der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Notfalls bis Woche 52 weitergeführt (LOCF).</p>
HARMONY 4	<p>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 war primärer Endpunkt.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und Woche 52 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenz.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und definierten Studienvisiten bis Woche 52 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenzen zur Darstellung der HbA1c-Veränderung im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Falls der Wert von Woche 52 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 52 berücksichtigt (LOCF).</p> <p>Von Patienten, die vor Woche 52 eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhielten, wurde für die Analyse des primären Endpunkts der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Notfalls bis Woche 52 weitergeführt (LOCF).</p>
HARMONY 6	<p>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 war primärer Endpunkt.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und Woche 26 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenz.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und definierten Studienvisiten bis Woche 26 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenzen zur Darstellung der HbA1c-Veränderung im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Falls der Wert von Woche 26 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 26 berücksichtigt (LOCF).</p> <p>Von Patienten, die vor Woche 26 eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhielten, wurde für die Analyse des primären Endpunkts der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Notfalls bis Woche 26 weitergeführt (LOCF).</p>
HARMONY 7	<p>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 32 war primärer Endpunkt.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und Woche 32 und Berechnung der gemit-</p>

	<p>telten HbA1c-Differenz.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und definierten Studienvisiten bis Woche 32 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenzen zur Darstellung der HbA1c-Veränderung im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Falls der Wert von Woche 32 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 32 berücksichtigt (LOCF).</p> <p>Von Patienten, die vor Woche 32 eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhielten, wurde für die Analyse des primären Endpunkts der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Notfalls bis Woche 32 weitergeführt (LOCF).</p>
HARMONY 8	<p>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 war primärer Endpunkt.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und Woche 26 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenz.</p> <p>Messung des HbA1c-Wertes in % an Baseline und definierten Studienvisiten bis Woche 26 und Berechnung der gemittelten HbA1c-Differenzen zur Darstellung der HbA1c-Veränderung im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Falls der Wert von Woche 26 nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert vor Woche 26 berücksichtigt (LOCF).</p> <p>Von Patienten, die vor Woche 26 eine Hyperglykämie-Notfallmedikation erhielten, wurde für die Analyse des primären Endpunkts der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Notfalls bis Woche 26 weitergeführt (LOCF).</p>

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.

Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c-Veränderung 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert‘ wird in allen fünf Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, als niedrig bewertet. In HARMONY 2 und 8 waren sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. HARMONY 4, 6 und 7 wurden unverblindet durchgeführt. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auch in den unverblindeten Studien auszuschließen. In allen fünf Studien basiert die Analyse des Endpunkts auf der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 52)															
Albiglutid 30 mg (N=100)				Albiglutid 50 mg (N=97)				Placebo (N=99)				Placebo vs. Albiglutid 30 mg		Placebo vs. Albiglutid 50 mg	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	P-value ³⁴	Differenz, LS Mean [95% KI]	P-value ³⁴
100	8,05 (0,867)	7,35 (1,150)	-0,70 (0,096) [-0,89; -0,51]	97	8,21 (0,942)	7,29 (1,104)	-0,89 (0,097) [-1,08; -0,70]	98	8,02 (0,908)	8,20 (1,458)	0,15 (0,097) [-0,04; 0,34]	-0,84 [-1,11; -0,58]	<0,0001	-1,04 [-1,31; -0,77]	<0,0001

N=Anzahl der Patienten
 Analysen basieren auf der ITT-Population (LOCF). Werte unter und nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. (Die HbA1c-Werte eines Patienten waren alle nach Notfallmedikation. Patient wurde in der ITT-Population mitgezählt, seine Werte gingen jedoch nicht in die Analyse ein.)
¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.
² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline HbA1c + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Means) Albiglutid – Placebo von Kovarianzanalyse-Modell.
³ p-Wert für sequentielle Hypothesen
⁴ p-Wert für Überlegenheit von Albiglutid 50 mg über Placebo (oder Albiglutid 30 mg über Placebo) bei Signifikanzniveau von 0,05. p-Wert aus zwei seitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid 50 mg – Placebo und Albiglutid 30 mg – Placebo gleich null ist. War der Test auf Überlegenheit von Albiglutid 50 mg über Placebo nicht signifikant, wurde kein Test auf Überlegenheit für Albiglutid 30 mg über Placebo durchgeführt und es war somit auch kein p-Wert verfügbar
 ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Squares; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation
 Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 13, Seite 80

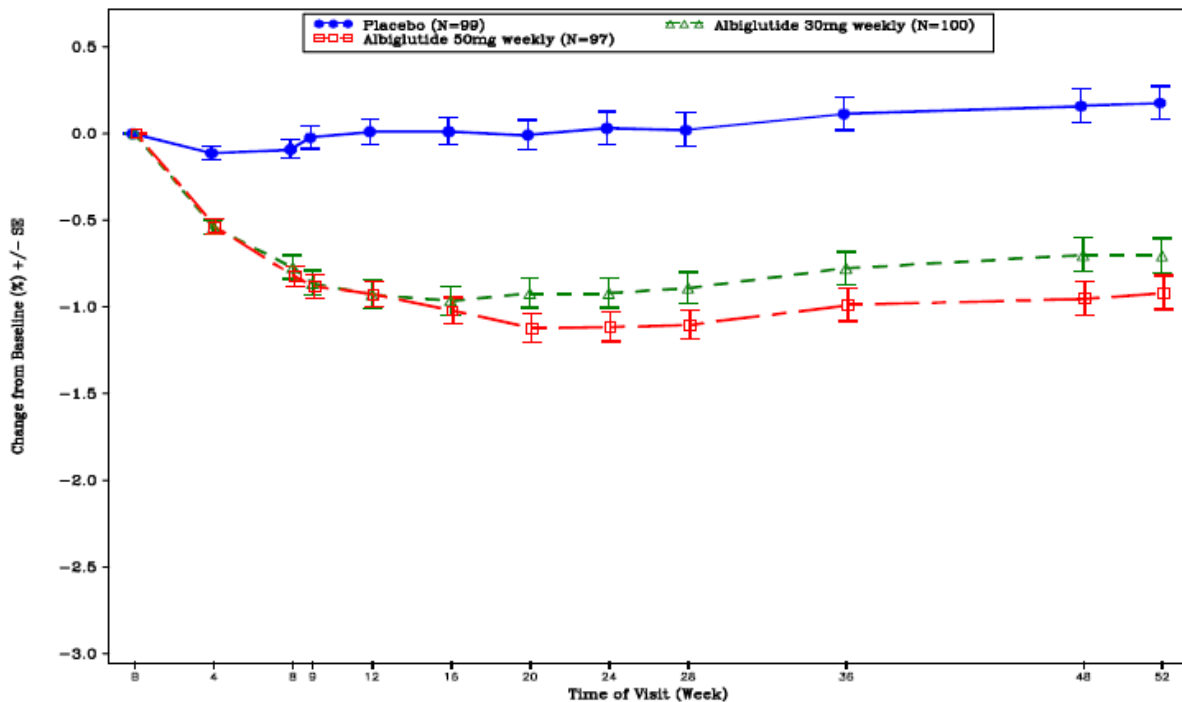


Abbildung 4-11: HARMONY 2: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 52, ITT-Population – LOCF

B=Baseline; HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin A1c; ITT=Intent-to-treat; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Abbildung 3, Seite 81

Der mittlere HbA1c-Wert war zu Beginn der Studie in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich. Eine Abnahme des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52 wurde sowohl in der 30 mg- als auch in der 50 mg-Albiglutid-Gruppe beobachtet, beginnend an Woche 4. Im Gegensatz dazu konnte in der Placebo-Gruppe ein kleiner Rückgang des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 4 beobachtet werden, gefolgt von einem Anstieg der Werte.

Nach Adjustierung für Behandlungsgruppe, HbA1c-Ausgangswert, Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 -0,70% im 30 mg-Albiglutid-Arm, -0,89% im 50 mg-Albiglutid-Arm und 0,15% im Placebo-Arm.

Die Behandlungsunterschiede (Albiglutid vs. Placebo) von -0,84% (95% KI: [-1,11; -0,58]) im 30 mg-Albiglutid-Arm und -1,04% (95% KI: [-1,31; -0,77]) im 50 mg-Albiglutid-Arm waren beide statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und weisen auf eine Überlegenheit von Albiglutid im Vergleich zu Placebo hin.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 52)										
Albiglutid + Met (± SH) (N=496)				Glargin + Met (± SH) (N=239)				Albiglutid vs. Glargin ²		
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell- adjustierte Ver- änderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell- adjustierte Ver- änderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	Nichtunter- legenheits p- Wert ³	Überlegen- heits p-Wert ⁴
493	8,28 (0,900)	7,62 (1,122)	-0,67 (0,044) [-0,76; -0,58]	238	8,36 (0,954)	7,55 (1,040)	-0,79 (0,064) [-0,91; -0,66]	0,11 [-0,04; 0,27]	0,0086	0,1463
<p>N= Anzahl der Patienten</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population (LOCF). Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.</p> <p>² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline HbA1c + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region + derzeitige antidiabetische Therapie. Differenz (LS Means) Albiglutid – Insulin glargin von Kovarianzanalyse-Modell.</p> <p>³ p-Wert aus einseitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – Insulin glargin gleich dem präspezifizierten Nichtunterlegenheitsbereich von 0,3% ist.</p> <p>⁴ p-Wert aus zweiseitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – Insulin glargin gleich null ist.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Squares; Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff</p> <p>Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 17, Seite 93</p>										

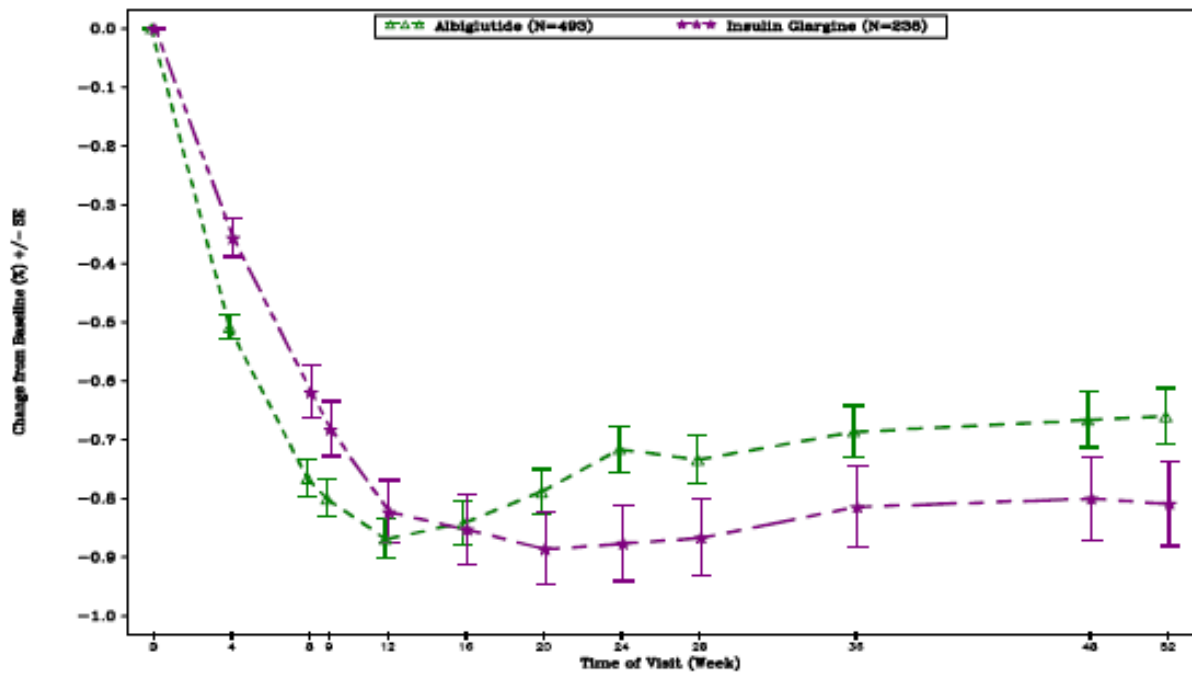


Abbildung 4-12: HARMONY 4: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 52, ITT-Population – LOCF

HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin A1c; *ITT*=Intent-to-treat; *LOCF*=Last observation carried forward; *SE*=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Abbildung 6, Seite 104

Der mittlere HbA1c-Wert war zu Beginn der Studie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 52 Wochen Behandlung wurde sowohl im Albiglutid- als auch im Glargin-Arm eine Abnahme des Wertes gemessen, wobei der Glargin-Arm die größere Reduktion aufwies.

Nach Adjustierung für Behandlungsgruppe, HbA1c-Ausgangswert, Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 52 -0,67% im Albiglutid-Arm und -0,79% im Glargin-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Glargin) von 0,11% (95% KI: [-0,04; 0,27]) war statistisch nicht signifikant ($p=0,1463$).

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 26)										
Albiglutid + Glargin (± OADs) (N=282)				Lispro + Glargin (± OADs) (N=281)				Albiglutid vs. Lispro ²		
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	Nichtunter- legenheits p- Wert ³	Überlegenheits p-Wert ⁴
279	8,47 (0,924)	7,65 (1,113)	-0,82 (0,058) [-0,93; -0,70]	278	8,43 (0,858)	7,78 (1,120)	-0,66 (0,058) [-0,77; -0,54]	-0,16 [-0,32; 0,00]	<0,0001	0,0533
<p>N= Anzahl der Patienten</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population (LOCF). Werte unter und nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.</p> <p>² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline HbA1c + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region + derzeitige orale, anti-diabetische Therapie. Differenz (LS Means) Albiglutid –präprandiales Insulin lispro von Kovarianzanalyse-Modell.</p> <p>³ p-Wert aus einseitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – präprandial Lispro gleich dem präspezifizierten Nichtunterlegenheitsbereich von 0,4% ist.</p> <p>⁴ p-Wert aus zwei seitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – präprandiales Insulin lispro gleich null ist.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Squares; MW=Mittelwert; OAD=Orales Antidiabetikum; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error</p> <p>Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 18, Seite 74</p>										

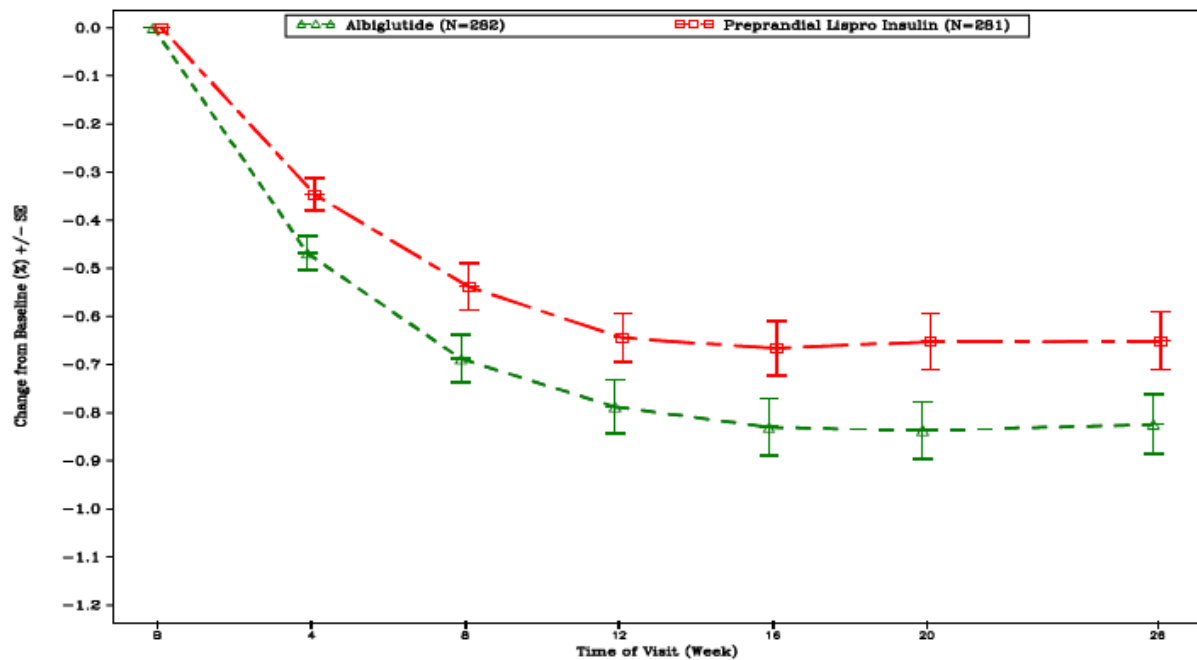


Abbildung 4-13: HARMONY 6: Verlaufsdiagramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 26, ITT-Population – LOCF

B=Baseline; HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin A1c; ITT=Intent-to-treat; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Abbildung 6, Seite 84

Der mittlere HbA1c-Wert war zu Beginn der Studie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 26 Wochen Behandlung wurde sowohl im Albiglutid- als auch im Lispro-Arm eine Abnahme des Wertes gemessen, wobei der Albiglutid-Arm die größere Reduktion aufwies.

Nach Adjustierung für Behandlungsgruppe, HbA1c-Ausgangswert, Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 26 -0,82% im Albiglutid-Arm und -0,66% im Lispro-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Lispro) von -0,16% (95% KI: [-0,32; 0,00]) erreichte den präspezifizierten, primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit zu Lispro ($p < 0,0001$) und beinahe den präspezifizierten, primären Endpunkt der Überlegenheit ($p = 0,0533$).

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)									
Albiglutid + Met/SH/TZD (N=402)				Liraglutid + Met/SH/TZD (N=403)				Albiglutid vs. Liraglutid ²	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	Nichtunterlegenheits p-Wert ³
398	8,18 (0,892)	7,39 (1,114)	-0,78 (0,047) [-0,87; -0,69]	402	8,15 (0,841)	7,18 (1,079)	-0,99 (0,046) [-1,08; -0,90]	0,21 [0,08; 0,34]	<0,0846
<p>N= Anzahl der Patienten</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population (LOCF). Werte unter und nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. (Die Post-Baseline-HbA1c-Werte von vier Patienten in der ITT-Population waren alle länger als 14 Tage nach der letzten Dosis, und die Werte eines Patienten waren alle nach Notfallmedikation. Diese 5 Patienten wurden in der ITT-Population mitgezählt, ihre Werte gingen jedoch nicht in die Analyse ein.)</p> <p>¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.</p> <p>² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline HbA1c + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Means) Albiglutid – Liraglutid von Kovarianzanalyse-Modell.</p> <p>³ p-Wert aus einseitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – Liraglutid gleich dem präspezifizierten Nichtunterlegenheitsbereich von 0,3% ist. p<0,05 würde Nichtunterlegenheit zeigen.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Squares; Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedione</p>									
Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 14, Seite 65									

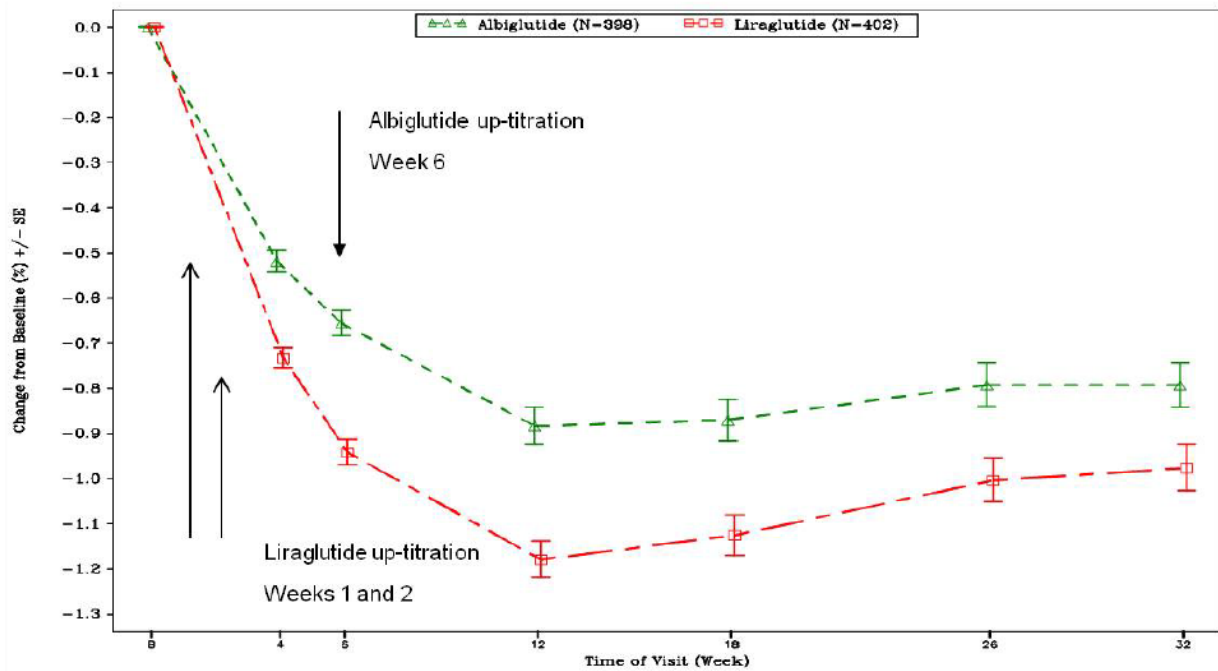


Abbildung 4-14: HARMONY 7: Verlaufsdiagramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) bis Woche 32, ITT-Population – LOCF

HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin A1c; *ITT*=Intention to treat; *LOCF*=last observation carried forward; *SE*=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Abbildung 5, Seite 75

Der mittlere HbA1c-Wert war zu Beginn der Studie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Sowohl im Albiglutid- als auch im Liraglutid-Arm sanken die HbA1c-Werte ab Studienbeginn bis Woche 32. Die Abnahme der HbA1c-Werte begann ab Woche 4 und stabilisierte sich ab Woche 12. Insbesondere von Studienbeginn bis Woche 4 sank der HbA1c-Wert in der Albiglutid-Gruppe. Dagegen wurde im Liraglutid-Arm eine rasche Abnahme des HbA1c-Wertes beobachtet, welche bis Woche 12 anhielt. Nach Woche 12 konnte ein Plateau mit mäßigem Anstieg verzeichnet werden.

Nach Adjustierung für Behandlungsgruppe, HbA1c-Ausgangswert, Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 32 -0,78% (95% KI: [-0,87; -0,69]) im Albiglutid-Arm und -0,99% (95% KI: [-1,08; -0,90]) im Liraglutid-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Liraglutid) war 0,21% (95% KI: [0,08; 0,34]). Da die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls bei 0,34% lag und somit die präspezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,3% überschreitet, gilt die Nichtunterlegenheit als nicht nachgewiesen ($p=0,0846$).

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c-Veränderung (%) aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SU/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 26)										
Albiglutid + Met/SU/TZD (N=246)				Sitagliptin + Met/SU/TZD (N=240)				Albiglutid vs. Sitagliptin ²		
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	Nichtunterlegenheits p-Wert ³	Überlegenheits p-Wert ⁴
242	8,08 (0,858)	7,27 (1,017)	-0,83 (0,062) [-0,96; -0,71]	236	8,22 (0,908)	7,68 (1,246)	-0,52 (0,063) [-0,64; -0,39]	-0,32 [-0,49; -0,15]	<0,0001	0,0003

N= Anzahl der Patienten
 Analysen basieren auf der ITT-Population (LOCF). Werte unter und nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. (Die Post-Baseline-HbA1c-Werte von fünf Patienten in der ITT-Population waren alle länger als 14 Tage nach der letzten Dosis, und die Werte von drei Patienten waren alle nach Notfallmedikation. Diese 8 Patienten wurden in der ITT-Population mitgezählt, ihre Werte gingen jedoch nicht in die Analyse ein.)

¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.
² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline HbA1c + Nierenfunktionsstörung +Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Means) Albiglutid –Sitagliptin von Kovarianzanalyse-Modell. p-Wert aus zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenzen.
³ p-Wert basiert auf einseitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – Sitagliptin geringer oder gleich dem präspezifizierten Nichtunterlegenheitsbereich von 0,4% ist.
⁴ p-Wert basiert auf zweiseitigem t-Test zur Prüfung, ob die Differenz (LS Means) Albiglutid – Sitagliptin gleich null ist. Falls der Nichtunterlegenheitstest nicht signifikant war, wurde kein Überlegenheitstest durchgeführt und es war kein p-Wert anwendbar.
 DDP=Dipeptidylpeptidase ; ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Squares;
 Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff ; TZD=Thiazolidinedione

Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 14, Seite 95

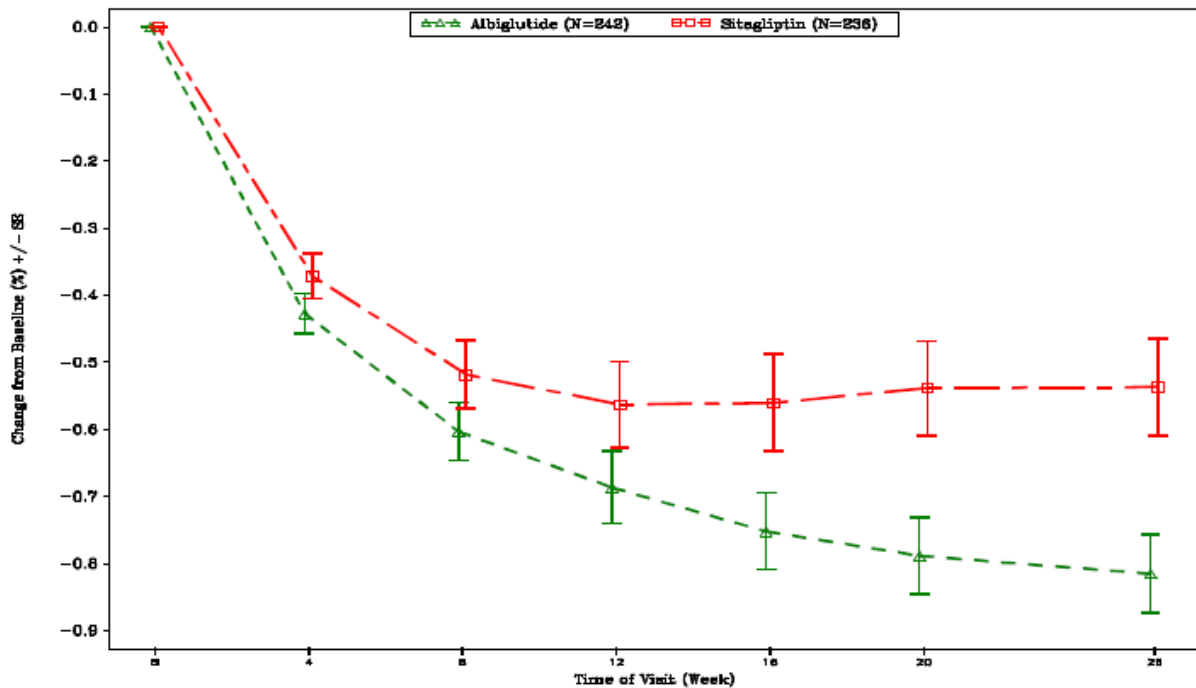


Abbildung 4-15: HARMONY 8: Verlaufsdiagramm der Mittelwertveränderung des HbA1c (%) vom Ausgangswert bis Woche 26, ITT-Population – LOCF

B=Baseline; HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin A1c; ITT=Intent-to-treat; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Abbildung 8, Seite 108

Der mittlere HbA1c-Wert war zu Beginn der Studie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Sowohl im Albiglutid-Arm als auch im Sitagliptin-Arm sanken die HbA1c-Werte von Studienbeginn bis Woche 26. Insbesondere von Studienbeginn bis Woche 12 konnte ein starker Rückgang der HbA1c-Werte verzeichnet werden. Nach Woche 12 sank die HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert in der Albiglutid-Gruppe weiter, während sie in der Sitagliptin-Gruppe ein Plateau zu erreicht. Bis Woche 26 war die HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert der Patienten im Albiglutid-Arm zu jedem Zeitpunkt niedriger, als die der Patienten im Sitagliptin-Arm.

Nach Adjustierung für Behandlungsgruppe, Nierenfunktionsstörung, Region, Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und HbA1c-Ausgangswert war die Differenz (LS Mean) des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 26 -0,83% (95% KI: [-0,96; -0,71]) für den Albiglutid-Arm und -0,52% (95% KI: [-0,64; -0,39]) im Sitagliptin-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Sitagliptin) war -0,32% (95% KI: [-0,49; -0,15]). Die obere Grenze des Konfidenzintervalls lag unter dem präspezifizierten Nichtunterlegenheitswert von 0,4% und zeigt somit die Nichtunterlegenheit von Albiglutid gegenüber Sitagliptin.

In Übereinstimmung mit dem präspezifizierten, schrittweisen Verfahren wurde an Woche 26 ein Test auf Überlegenheit des Albiglutid-Arms gegenüber dem Sitagliptin-Arm durchgeführt. Das Ergebnis zeigte eine statistische Überlegenheit von Albiglutid gegenüber Sitagliptin ($p=0,0003$).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.2 HbA1c Behandlungsziel <7,0% – 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 4-189: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	Anzahl und Anteil der Patienten an Woche 52, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,0% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 4	Anzahl und Anteil der Patienten an Woche 52, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,0% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 6	Anzahl und Anteil der Patienten an Woche 26, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,0% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 7	Anzahl und Anteil der Patienten an Woche 32, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,0% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 8	Anzahl und Anteil der Patienten an Woche 26, die ein Behandlungsziel von HbA1c <7,0% erreichten. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population (LOCF), ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.

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.

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Anteil Patienten, die ein Behandlungsziel von <7,0% erreichen‘ wird in allen fünf Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, als niedrig bewertet. In HARMONY 2 und 8 waren sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. HARMONY 4, 6 und 7 wurden unverblindet durchgeführt. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auch in den unverblindeten Studien auszuschließen. In allen fünf Studien basiert die Analyse des Endpunkts auf der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie - HARMONY 2 (Woche 52)									
Albiglutid 30 mg (N=100)		Albiglutid 50 mg (N=97)		Placebo (N=99)		Albiglutid 30 mg ² vs. Placebo		Albiglutid 50 mg ² vs. Placebo	
N ¹	n (%)	N ¹	n (%)	N ¹	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
100	49 (49,0)	97	39 (40,2)	98	21 (21,4)	3,503 [1,737; 7,065]	<0,0001	3,563 [1,685; 7,535]	0,0002
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten die das Behandlungsziel erreichten Analysen basieren auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte, Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. ¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert beim spezifizierten Besuch. ² Der p-Wert basiert auf einem non-parametrischen Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Test, nach Adjustierung für Baseline HbA1c-Kategorie, Myokardinfarkt-Anamnese, Alterskategorie und Region. Odds Ratios und Konfidenzintervalle sind Mantel-Haenszel (MH)-Schätzungen. CMH und MH werden bei zu geringen Fallzahlen nicht berichtet. ITT=Intention to treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; OR=Odds Ratio; vs=versus									
Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 22, Seite 102									

Nach 52 Wochen Behandlung erreichten in den beiden Albiglutid-Armen mehr Patienten das HbA1c-Behandlungsziel von <7,0%, als im Placebo-Arm.

Im 30 mg-Albiglutid-Arm erreichten 49,0% der Patienten mit einem zum spezifizierten Zeitpunkt vorhandenen Wert dieses Ziel und im 50 mg-Albiglutid-Arm 40,2%, während es im Placebo-Arm 21,4% waren.

Die Behandlungsunterschiede (Albiglutid vs. Placebo) mit einem OR von 3,503 (95% KI: [1,737; 7,065]) im Vergleich des Albiglutid 30 mg Arms zu Placebo und mit einem OR von 3,563 (95% KI: [1,685; 7,535]) im Vergleich des Albiglutid 50 mg Arms zu Placebo waren statistisch signifikant (p<0,0001 für Albiglutid 30 mg und p=0,0002 für Albiglutid 50 mg) und weisen auf eine Überlegenheit von Albiglutid im Vergleich zu Placebo hin.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 52)					
Albiglutid + Met (± SH) (N=496)		Glargin + Met (± SH) (N=239)		Albiglutid vs. Glargin ²	
N ¹	n (%)	N ¹	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert
493	156 (31,6)	238	78 (32,8)	0,976 [0,675; 1,413]	0,9046
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten die das Behandlungsziel erreichten Analysen basieren auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte, Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. ¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert beim spezifizierten Besuch. ² Der p-Wert basiert auf einem non-parametrischen Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Test, nach Adjustierung für Baseline HbA1c-Kategorie, Myokardinfarkt-Anamnese, Alterskategorie und Region. ITT=Intention to treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; SH=Sulfonylharnstoff; vs=versus Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 27, Seite 114					

Nach 52 Wochen Behandlung erreichten im Albiglutid-Arm 31,6% der Patienten und im Glargin-Arm 32,8% der Patienten das HbA1c-Behandlungsziel von <7,0%.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Glargin) mit einem OR von 0,976 (95% KI: [0,675; 1,413]) war statistisch nicht signifikant (p=0,9046).

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin - HARMONY 6 (Woche 26)					
Albiglutid +Glargin (± OADs) (N=282)		Lispro +Glargin (± OADs) (N=281)		Albiglutid vs. Lispro ²	
N ¹	n (%)	N ¹	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert
279	83 (29,7)	278	70 (25,2)	1,212 [0,780; 1,882]	0,3977
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten die das Behandlungsziel erreichten Analysen basieren auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte, Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. ¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert beim spezifizierten Besuch. ² Der p-Wert basiert auf einem non-parametrischen Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Test, nach Adjustierung für Baseline HbA1c-Kategorie, Myokardinfarkt-Anamnese, Alterskategorie, Region und aktuelle antidiabetische Therapie. ITT=Intention to treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; OAD=Orales Antidiabetikum; OR=Odds Ratio; vs=versus Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 27, Seite 91					

Nach 26 Wochen Behandlung erreichten mehr Patienten im Albiglutid-Arm das HbA1c-Behandlungsziel von <7,0% als im Lispro-Arm.

Im Albiglutid-Arm erreichten 29,7% der Patienten mit einem zum spezifizierten Zeitpunkt vorhandenen Wert dieses Ziel, während es im Lispro-Arm 25,2% waren.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Lispro) mit einem OR von 1,212 (95% KI: [0,780; 1,882]) war statistisch jedoch nicht signifikant (p=0,3977).

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid - HARMONY 7 (Woche 32)					
Albiglutid + Met/SH/TZD (N=402)		Liraglutid + Met/SH/TZD (N=403)		Albiglutid vs. Liraglutid ²	
N ¹	n (%)	N ¹	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert
398	168 (42,2)	402	208 (51,7)	0,631 [0,456; 0,872]	0,0023
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten die das Behandlungsziel erreichten Analysen basieren auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte, Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. ¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert beim spezifizierten Besuch. ² Der p-Wert basiert auf einem non-parametrischen Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Test, nach Adjustierung für Baseline HbA1c-Kategorie, Myokardinfarkt-Anamnese, Alterskategorie und Region. ITT=Intention to treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion; vs=versus Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 23, Seite 80					

Nach 32 Wochen Behandlung erreichten mehr Patienten im Liraglutid-Arm das HbA1c-Behandlungsziel von <7,0% als im Albiglutid-Arm.

Im Liraglutid-Arm erreichten 51,7% der Patienten mit einem zum spezifizierten Zeitpunkt vorhandenen Wert dieses Ziel, während es im Albiglutid-Arm 42,2% waren.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Liraglutid) mit einem OR von 0,631 (95% KI: [0,456; 0,827]) war statistisch signifikant (p=0,0023) zugunsten von Liraglutid.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,0% aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP4 – Vergleich zu Sitagliptin - HARMONY 8 (Woche 26)					
Albiglutid + Met/SH/TZD (N=246)		Sitagliptin + Met/SH/TZD (N=240)		Albiglutid vs. Sitagliptin ²	
N ¹	n (%)	N ¹	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert
242	103 (42,6)	236	72 (30,5)	1,597 [1,076; 2,372]	0,0077
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten die das Behandlungsziel erreichten Analysen basieren auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte, Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt. ¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert beim spezifizierten Besuch. ² Der p-Wert basiert auf einem non-parametrischen Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Test, nach Adjustierung für Nierenfunktionsstörung, Myokardinfarkt-Anamnese, Alterskategorie und Region. Odds Ratios und Konfidenzintervalle sind Mantel-Haenszel (MH)-Schätzungen. DPP=Dipeptidylpeptidase; ITT=Intention to treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion; vs=versus Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 25, Seite 117					

Nach 26 Wochen Behandlung erreichten mehr Patienten im Albiglutid-Arm das HbA1c-Behandlungsziel von <7,0% als im Sitagliptin-Arm.

Im Albiglutid-Arm erreichten 42,6% der Patienten mit einem vorhandenen Wert am spezifizierten Zeitpunkt dieses Ziel, während es im Sitagliptin-Arm 30,5% waren.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Sitagliptin) mit einem OR von 1,597 (95% KI: [1,076; 2,372]) war statistisch signifikant (p=0,0077) und deutete auf eine Überlegenheit von Albiglutid gegenüber Sitagliptin hin.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3 Gewichtsveränderung – 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 4-196: Operationalisierung von Endpunkt Gewichtsveränderung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	Messung des Körpergewichts in kg und Berechnung der Differenz von Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 4	Messung des Körpergewichts in kg und Berechnung der Differenz von Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 6	Messung des Körpergewichts in kg und Berechnung der Differenz von Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 7	Messung des Körpergewichts in kg und Berechnung der Differenz von Woche 32 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
HARMONY 8	Messung des Körpergewichts in kg und Berechnung der Differenz von Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.

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.

Tabelle 4-197: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gewichtsveränderung 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung‘ wird in allen fünf Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, als niedrig bewertet. In HARMONY 2 und 8 waren sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. HARMONY 4, 6 und 7 wurden unverblindet durchgeführt. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auch in den unverblindeten Studien zu vernachlässigen. In allen fünf Studien basiert die Analyse des Endpunkts auf der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

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.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 52)															
Albiglutid 30 mg (N=100)				Albiglutid 50 mg (N=97)				Placebo (N=99)				Albiglutid 30 mg ² vs. Placebo		Albiglutid 50 mg ² vs. Placebo	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	P-value	Differenz, LS Mean [95% KI]	P-value
100	95,82 (19,642)	95,36 (19,862)	-0,39 (0,424) [-1,22; 0,45]	97	96,81 (17,884)	95,97 (18,136)	-0,86 (0,432) [-1,71; -0,01]	99	95,54 (20,068)	94,93 (20,086)	-0,66 (0,428) [-1,50; 0,18]	0,27 [-0,91; 1,46]	0,6526	-0,20 [-1,40; 1,01]	0,7485
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.</p> <p>² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline Gewicht + Baseline HbA1c Kategorie + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Means) Albiglutid – Placebo aus dem Kovarianzanalyse-Modell. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für die Mittelwertdifferenz.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; LS=Least Squares; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation</p> <p>Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 24, Seite 108</p>															

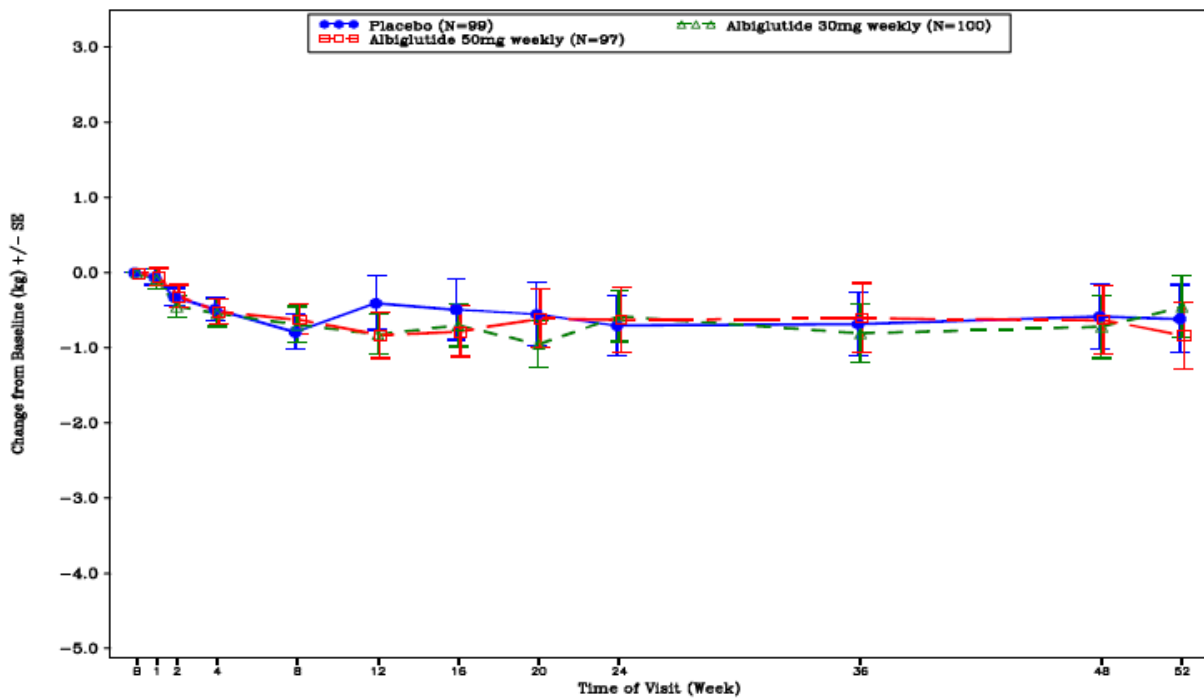


Abbildung 4-16: HARMONY 2: Verlaufsdiagramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) vom Ausgangswert bis Woche 52, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation

B=Baseline; ITT=Intention to treat; kg=Kilogramm; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Abbildung 11, Seite 106

Das mittlere Gewicht war zu Studienbeginn in allen drei Behandlungsarmen ähnlich. Auch wenn es zwischen Studienbeginn und Woche 12 anfänglich einen kleinen Gewichtsverlust in den beiden Albiglutid-Armen gab, blieben die Werte sowohl in den Albiglutid-Armen als auch im Placebo-Arm bis Woche 52 stabil.

Nach Adjustierung für Behandlung, Ausgangswert des Gewichts, HbA1c-Ausgangswert (Kategorie), Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des Gewichts von Studienbeginn bis Woche 52 -0,39 kg im 30 mg-Albiglutid-Arm, -0,86 kg im 50 mg-Albiglutid-Arm und -0,66 kg im Placebo-Arm.

Die Behandlungsunterschiede (Albiglutid vs. Placebo) von 0,27 kg (95% KI: [-0,91; 1,46]) im 30 mg-Albiglutid-Arm und -0,20 kg (95% KI: [-1,40; 1,01]) im 50 mg-Albiglutid-Arm waren statistisch nicht signifikant ($p=0,6526$ für Albiglutid 30 mg und $p=0,7485$ für Albiglutid 50 mg).

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 52)									
Albiglutid + Met (± SH) (N=496)				Glargin + Met (± SH) (N=239)				Albiglutid vs. Glargin ²	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	p-Wert
495	95,23 (19,571)	94,18 (19,288)	-1,05 (0,171) [-1,39; -0,72]	238	94,64 (19,091)	96,21 (19,711)	1,56 (0,247) [1,07; 2,04]	-2,61 [-3,20; -2,02]	<0,0001
<p>N= Anzahl der Patienten</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline Gewichts-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.</p> <p>² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline Gewicht + Baseline HbA1c-Kategorie + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region + derzeitige antidiabetische Therapie. Differenz (LS Means) Albiglutid – Insulin Glargin aus dem Kovarianzanalyse-Modell. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für die Mittelwertdifferenz.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; LS=Least Squares; Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff</p> <p>Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 29, Seite 118</p>									

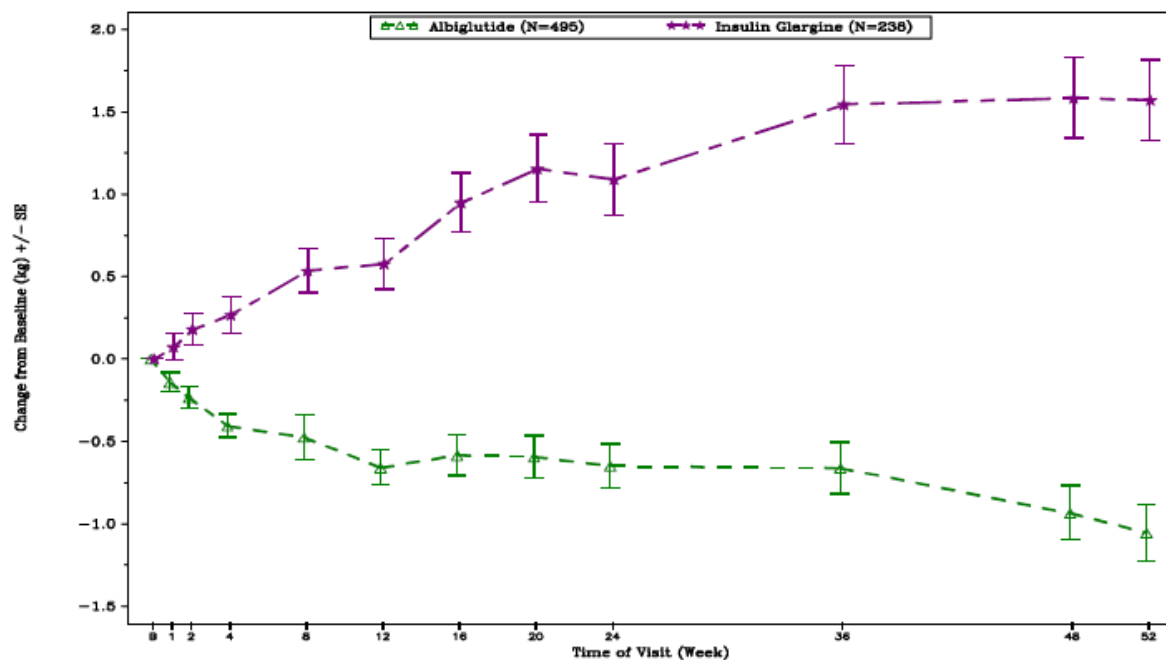


Abbildung 4-17: HARMONY 4: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) im zeitlichen Verlauf, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation

ITT=Intent-to-treat; kg=Kilogramm; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Abbildung 12, Seite 117

Das mittlere Gewicht war zu Studienbeginn in beiden Armen ähnlich. Nach 52 Wochen Behandlung wurde im Albiglutid-Arm eine Gewichtsreduktion gemessen, während im Glargin-Arm eine Gewichtszunahme verzeichnet wurde.

Nach Adjustierung für Behandlung, Ausgangswert des Gewichts, HbA1c-Ausgangswert (Kategorie), Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie, Region und derzeitige antidiabetische Therapie war die Differenz (LS Mean) des Gewichts von Studienbeginn bis Woche 52 -1,05 kg im Albiglutid-Arm und 1,56 kg im Glargin-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Glargin) von -2,61 kg (95% KI: [-3,20; -2,02]) ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 26)									
Albiglutid + Glargin (± OADs) (N=282)				Lispro + Glargin (± OADs) (N=281)				Albiglutid vs. Lispro ²	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	Differenz, LSMean [95% KI]	p-Wert
282	92,54 (21,472)	91,82 (21,463)	-0,73 (0,194) [-1,11; -0,35]	280	91,59 (20,991)	92,39 (20,954)	0,81 (0,195) [0,43; 1,19]	-1,54 [-2,09; -1,00]	<0,0001

N= Anzahl der Patienten

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.

¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.

² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline Gewicht + Baseline HbA1c-Kategorie + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region + derzeitige orale, antidiabetische Therapie. Differenz (LS Means) Albiglutid –präprandiales Insulin lispro aus dem Kovarianzanalyse-Modell. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für die Mittelwertdifferenz.

ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; LS=Least Squares; MW=Mittelwert; OAD=Orales Antidiabetikum; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 29, Seite 95

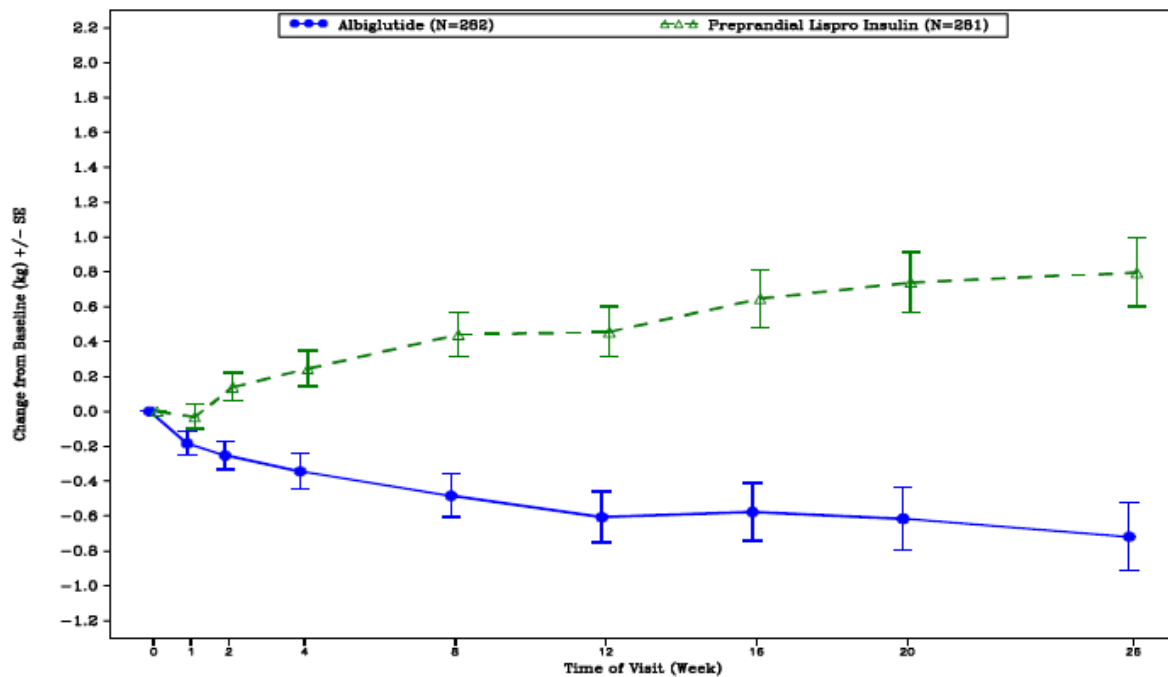


Abbildung 4-18: HARMONY 6: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) im zeitlichen Verlauf, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation

ITT=Intention to treat; kg=Kilogramm; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Abbildung 14, Seite 109

Das mittlere Gewicht war zu Studienbeginn in beiden Armen ähnlich. Nach 26 Wochen Behandlung wurde im Albiglutid-Arm eine Gewichtsreduktion gemessen, während im Lispro-Arm eine Gewichtszunahme verzeichnet wurde.

Nach Adjustierung für Behandlung, Ausgangswert des Gewichts, HbA1c-Ausgangswert (Kategorie), Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie, Region und derzeitige antidiabetische Therapie war die Differenz (LS Mean) des Gewichts von Studienbeginn bis Woche 26 -0,73 kg im Albiglutid-Arm und 0,81 kg im Lispro-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Lispro) von -1,54 (95% KI: [-2,09; -1,00]) ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)									
Albiglutid + Met/SH/TZD (N=402)				Liraglutid+ Met/SH/TZD (N=403)				Albiglutid vs. Liraglutid ²	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	p-Wert
400	91,54 (21,274)	90,92 (21,254)	-0,64 (0,182) [-1,00; -0,28]	402	92,94 (22,202)	90,73 (22,086)	-2,19 (0,182) [-2,55; -1,83]	1,55 [1,05; 2,06]	<0,0001
<p>N= Anzahl der Patienten</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.</p> <p>¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.</p> <p>² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline Gewicht + Baseline HbA1c Kategorie + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Means) Albiglutid –Liraglutid von Kovarianzanalyse-Modell. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für die Mittelwertdifferenz.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Squares; Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedione</p> <p>Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 25, Seite 85</p>									

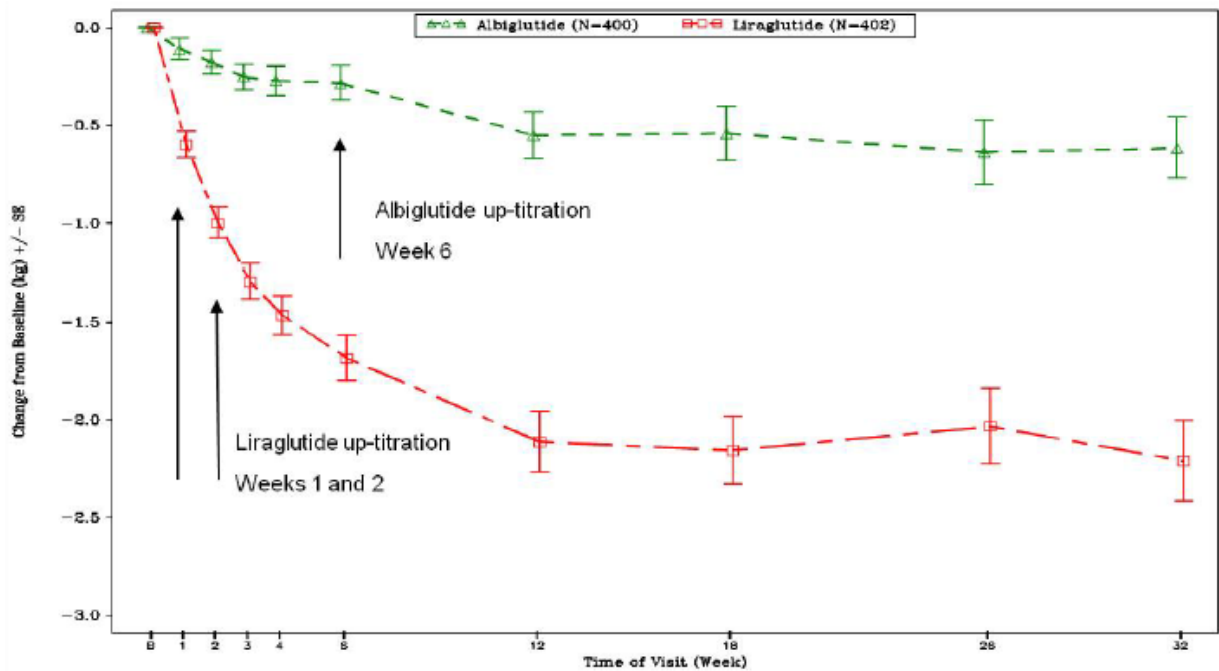


Abbildung 4-19: HARMONY 7: Verlaufsdigramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) vom Ausgangswert bis Woche 32, ITT-Population – LOCF

B=Baseline; ITT=Intention to treat; kg=Kilogramm; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Abbildung 10, Seite 84

Nach 32 Wochen Behandlung wurde in sowohl im Albiglutid- als auch im Liraglutid-Arm eine Gewichtsreduktion gemessen. Die Gewichtsreduktion im Albiglutid-Arm war geringer als im Liraglutid-Arm.

Nach Adjustierung für Behandlung, Ausgangswert des Gewichts, HbA1c-Ausgangswert (Kategorie), Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des Gewichts von Studienbeginn bis Woche 32 -0,64 kg im Albiglutid-Arm und -2,19 kg im Liraglutid-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Liraglutid) von 1,55 kg (95% KI: [1,05; 2,06]) ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$) für die mit Liraglutid behandelten Patienten.

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SU/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 26)									
Albiglutid + Met/SU/TZD (N=246)				Sitagliptin + Met/SU/TZD (N=240)				Albiglutid vs. Sitagliptin ²	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LS Mean (SE) ² [95% KI]	Differenz, LS Mean [95% KI]	p-Wert
244	83,69 (19,846)	82,88 (19,753)	-0,79 (0,192) [-1,17; -0,41]	240	82,73 (20,633)	82,55 (20,695)	-0,19 (0,194) [-0,57; 0,19]	-0,60 [-1,14; -0,06]	0,0281

N= Anzahl der Patienten
 Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population mit LOCF für fehlende Post-Baseline HbA1c-Werte. Werte nach Notfallmedikation wurden als fehlend behandelt und wurden durch Werte vor Notfallmedikation ersetzt.
¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.
² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Baseline Gewicht + Nierenfunktionsstörung + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Means) Albiglutid – Sitagliptin aus dem Kovarianzanalyse-Modell. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für die Mittelwertdifferenz.
 DDP= Dipeptidylpeptidase ; ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last observation carried forward; LS=Least Squares; Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff ; TZD=Thiazolidinedione
 Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 27, Seite 121

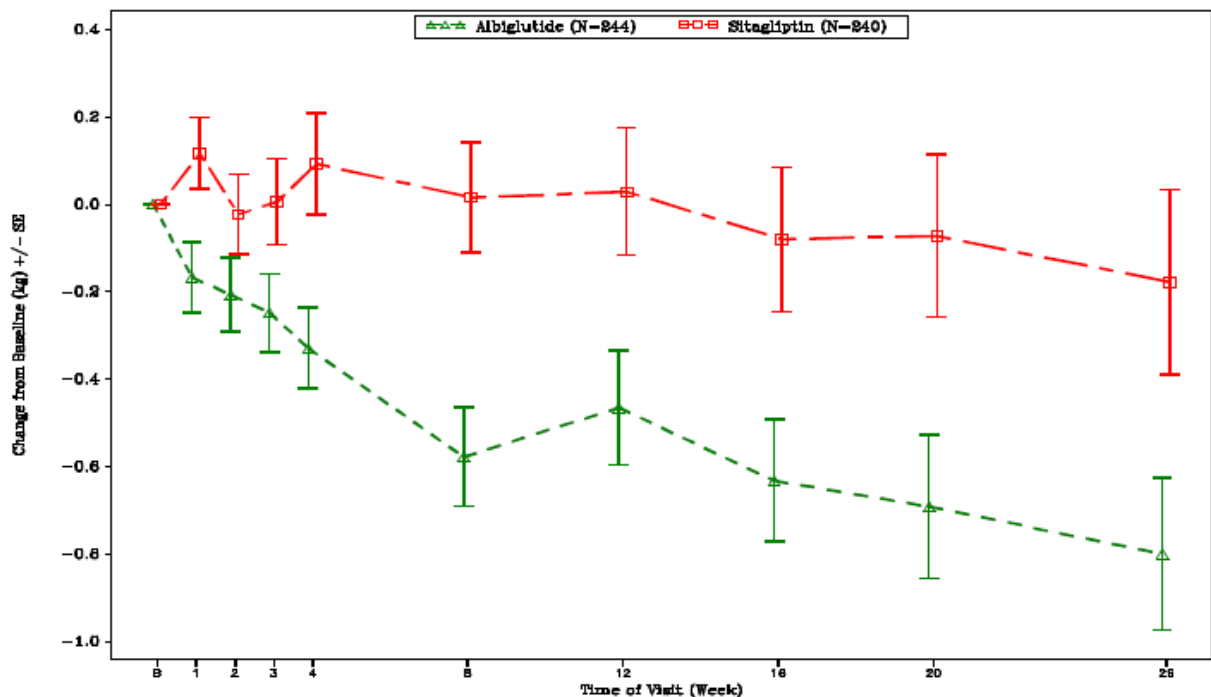


Abbildung 4-20: HARMONY 8: Verlaufdiagramm der Mittelwertveränderung des Gewichts (kg) im zeitlichen Verlauf, ITT-Population – LOCF, ausschließlich der Beobachtungen nach Notfallmedikation

B=Baseline; ITT=Intention to treat; kg=Kilogramm; LOCF=Last observation carried forward; SE=Standard Error

Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Abbildung 13, Seite 121

Das mittlere Gewicht war zu Studienbeginn in beiden Armen ähnlich. Nach 26 Wochen Behandlung wurde sowohl im Albiglutid- als auch im Sitagliptin-Arm eine Gewichtsabnahme verzeichnet.

Nach Adjustierung für Behandlung, Ausgangswert des Gewichts, Nierenfunktionsstörung, Myokardinfarkt Anamnese, Alterskategorie und Region war die Differenz (LS Mean) des Gewichts von Studienbeginn bis Woche 26 -0,79 kg im Albiglutid-Arm und -0,19 kg im Sitagliptin-Arm.

Der Behandlungsunterschied (Albiglutid vs. Sitagliptin) von -0,60 kg (95% KI [-1,14; -0,06]) ist statistisch signifikant ($p=0,0281$) zugunsten von Albiglutid.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-203: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	Nicht untersucht
HARMONY 4	Nicht untersucht
HARMONY 6	Nicht untersucht
HARMONY 7	Nicht untersucht
HARMONY 8	Veränderung des Score-Ergebnisses der EQ-5D VAS (Visuelle Analog Skala) von Studienbeginn bis Woche 26. Die VAS ist eine Skala von 0-100, wobei 0 die geringste und 100 die beste Lebensqualität darstellt. Die Analyse des Endpunktes basierte auf der ITT-Population (Daten wurden nicht imputiert), ausschließlich der Werte nach Notfallmedikation. Der EQ-5D ist ein validierter Fragebogen für Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (⁷⁸ Janssen et al. 2011).

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.

Tabelle 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
HARMONY 2			Nicht zutreffend			
HARMONY 4			Nicht zutreffend			
HARMONY 6			Nicht zutreffend			
HARMONY 7			Nicht zutreffend			
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gesundheitsbezogene Lebensqualität‘ in HARMONY 8 wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte, Studienpersonal als auch Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population (fehlende Daten wurden nicht imputiert). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SU/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 26)									
Albiglutid + Met/SU/TZD (N=246)				Sitagliptin + Met/SU/TZD (N=240)				Albiglutid vs. Sitagliptin ²	
N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Modell-adjustierte Veränderung vom Ausgangswert, LSMean(SE) ² [95% KI]	Differenz, LSMean [95% KI]	p-Wert
198	80,85 (15,858)	83,05 (13,861)	3,19 (0,862) [1,49; 4,88]	171	77,96 (18,950)	80,15 (14,821)	1,05 (0,929) [-0,78; 2,87]	2,14 [-0,36; 4,64]	0,0931
N= Anzahl der Patienten Analysen basieren auf der ITT-Population, ausschließlich der Werte nach Notfallmedikation (es wurden keine Daten imputiert). ¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und an Woche 26. ² Kovarianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Ausgangswert VAS + Nierenfunktionsstörung + Myokardinfarkt Anamnese + Alterskategorie + Region. Differenz (LS Mean) Albiglutid – Sitagliptin aus Kovarianzanalyse-Modell. p-Wert aus zweiseitigem t-Test für die Mittelwertdifferenz. DDP=Dipeptidylpeptidase ; ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Squares; Met=Metformin; MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; SH=Sulfonylharnstoff ; TZD=Thiazolidinedion; VAS=Visual Analogue Scale Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 14.2-9.9, Seite 4238									

Der Unterschied in der Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 26 zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant. Die Mittelwertdifferenz (LS Means) für die Albiglutid-Gruppe war 3,19 und für die Sitagliptin-Gruppe 1,05, was in einer Differenz von 2,14 ($p=0,0931$) zwischen den Gruppen resultierte.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.5 Therapiezufriedenheit – 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 4-206: Operationalisierung von Endpunkt Therapiezufriedenheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	Nicht untersucht
HARMONY 4	<p>Durchschnittliche Veränderung des Gesamt-Scores der Selbstbewertungsskala DTSQs (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Status Version) vom Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>Es wurde jeweils eine Sprachversion verwendet, die vom Fragebogenentwickler für das entsprechende Land/die entsprechende Sprache zur Verfügung gestellt wurde. Eine deutsche Version „Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung: DTSQs“ befindet sich zur Information im Anhang (⁷⁹Bradley 2007). Der Fragebogen enthält 8 Fragen, mit einem Score von 0-6. In den Gesamtscore gehen 6 Fragen ein, und er liegt zwischen 0 und 36, mit höheren Werten eine höhere Zufriedenheit anzeigend. Er wurde an Baseline und an spezifizierten Visiten vom Patienten ausgefüllt</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p>
HARMONY 6	<p>Zufriedenheit des Patienten mit der Diabetesbehandlung zu Studienbeginn und an Woche 26, erfasst mittels des Selbstbewertungs-Fragebogens „Diabetes Medication Satisfaction Questionnaire“ (Diab-MedSat).</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen und deckt 3 Bereiche (Belastung, Wirksamkeit, Symptome) ab. Jede Frage wird mit Punkten von null bis 100 beantwortet. Die 3 Subdomains sowie der Gesamtscore resultieren jeweils in ein Ergebnis von 0-100, wobei eine höhere Punktezahl eine größere Zufriedenheit bedeutet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, ausschließlich der Werte nach Notfallmedikation. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Der Diab-MedSat ist ein validierter Fragebogen für Patienten mit Typ 2 Diabetes (⁸⁰Brod et al. 2009).</p>
HARMONY 7	<p>Zufriedenheit des Patienten mit der Diabetesbehandlung zu Studienbeginn und an Woche 32, erfasst mittels des Selbstbewertungs-Fragebogens „Diabetes Medication Satisfaction Questionnaire“ (Diab-MedSat).</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen und deckt 3 Bereiche (Belastung, Wirksamkeit, Symptome) ab. Jede Frage wird mit Punkten von null bis 100 beantwortet. Die 3 Subdomains sowie der Gesamtscore resultieren jeweils in ein Ergebnis von 0-100, wobei eine höhere Punktezahl eine größere Zufriedenheit bedeutet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, ausschließlich der Werte nach Notfallmedikation. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Der Diab-MedSat ist ein validierter Fragebogen für Patienten mit Typ 2 Diabetes (⁸⁰Brod et al. 2009).</p>
HARMONY 8	Nicht untersucht

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.

Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapiezufriedenheit 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
HARMONY 2			Nicht zutreffend			
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 8			Nicht zutreffend			

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Therapiezufriedenheit‘ wird in allen 3 Studien, HARMONY 4, 6 und 7, als hoch bewertet. Sowohl Prüffärzte, Studienpersonal als auch die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population (fehlende Daten wurden nicht imputiert). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung scheint eine Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit (DTSQs) aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 52)									
Met ± SH + Albiglutid				Met ± SH + Glargin				Met ± SH + Albiglutid vs. Met ± SH + Glargin	
N	Ausgangs- gangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean ² (SE) [95% KI]	N	Ausgangs- gangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean ² (SE) [95% KI]	LS Mean ² (SE) [95% KI]	p-Wert ³
496 / 279	29,5 (6,70)	32,3 (4,92)	2,9 (0,27) [2,3; 3,4]	239 / 145	29,3 (7,37)	32,8 (4,97)	3,4 (0,38) [2,7; 4,2]	-0,6 [-1,5; 0,4]	0,2288
<p>N=Anzahl der Patienten im Studienarm/Anzahl der Patienten in dieser Analyse</p> <p>¹DTSQs Gesamtwert; Skala von 0 bis 36, mit höherem Wert größere Zufriedenheit mit Therapie</p> <p>²Basierend auf Kovarianzanalyse, adjustiert für DTSQs und HbA1c-Kategorie zu Studienbeginn, Myokardinfarkt in der Anamnese, Alterskategorie, Region und antidiabetische Therapie</p> <p>³p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p>Analysen basieren auf der OC-Population; keine Imputation wegen fehlender Post-Baseline-Werte. Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation nicht enthalten.</p> <p>OC=Observed Cases; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square, MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error, SH=Sulfonylharnstoff</p>									
Quelle: GLP112754 Studienbericht Jahr 2, Tabelle 37, Seite 129									

In der HARMONY 4 Studie zeigte sich für den Endpunkt Veränderung in der Therapiezufriedenheit vom Ausgangswert bis Woche 52 eine mittlere Verbesserung in der Therapiezufriedenheit von 2,9 Punkten (SE=0,27) in der Albiglutid-Gruppe und eine mittlere Verbesserung von 3,4 Punkten (SE=0,38) in der Glargin-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit (Diab-MedSat) aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 26)										
	Albiglutid + Glargin (± OADs) (N=282)					Lispro + Glargin (± OADs) (N=281)				
	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Median (Min, max)	Veränderung vom Ausgangswert, MW(SD)	Median (Min, max)	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Median (Min, max)	Veränderung vom Ausgangswert, MW(SD)	Median (Min, max)
Gesamtpunktzahl	186	73,48 (14,699)	75,02 (29,0, 100,0)	3,51 (12,451)	2,10 (-33,5, 49,3)	192	75,10 (13,020)	76,86 (33,4, 100,0)	-1,92 (11,960)	-2,23 (-36,6, 29,6)
Belastung	186	83,06 (14,178)	84,85 (36,4, 100,0)	2,74 (12,158)	2,27 (-26,5, 50,0)	192	85,28 (12,904)	87,88 (31,1, 100,0)	-5,13 (14,285)	-2,65 (-55,3, 42,4)
Wirksamkeit	187	65,37 (21,936)	66,67 (13,3, 100,0)	7,64 (21,340)	5,00 (-63,3, 75,0)	192	65,49 (21,018)	68,33 (13,3, 100,0)	4,05 (22,076)	3,33 (-56,7, 70,0)
Symptome	187	72,24 (16,798)	76,00 (8,0, 100,0)	0,11 (16,846)	0 (-64,0, 56,0)	192	74,52 (15,323)	76,00 (24,0, 100,0)	-4,69 (15,104)	-4,00 (-48,0, 40,0)
N= Anzahl der Patienten										
Analysen basieren auf der ITT-Population, ausschließlich der Werte nach Notfallmedikation. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die Differenz zwischen den Studienarmen wurde nicht berechnet.										
¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.										
ITT=Intent-to-treat; MW=Mittelwert; OAD=Orales Antidiabetikum; SD=Standard Deviation										
Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 34, Seite 100										

Die Gesamttherapiezufriedenheit verbesserte sich von Studienbeginn bis Woche 26 im Albiglutid-Arm, während im Lispro-Arm die mittlere und die mediane Gesamtpunktzahl bezüglich der Therapiezufriedenheit sanken. Mit einer Veränderung vom Ausgangswert von 7,64 zugunsten von Albiglutid konnte im Bereich Wirksamkeit die größte Verbesserung in einem Bereich festgestellt werden. Für den Bereich Belastung konnte von Studienbeginn bis Woche 26 im Albiglutid-Arm eine kleine Verbesserung der Therapiezufriedenheit festgestellt werden, während die Werte im Lispro-Arm sanken. Für den Bereich Symptome blieben die Werte im Albiglutid-Arm relativ unverändert, im Lispro-Arm nahm die Therapiezufriedenheit in diesem Bereich ab. Die Differenz zwischen den Studienarmen wurde nicht berechnet.

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Endpunkt Therapiezufriedenheit (Diab-MedSat) aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)										
	Albiglutid + Met/SH/TZD (N=402)					Liraglutid + Met/SH/TZD (N=403)				
	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Median (Min, max)	Veränderung vom Ausgangswert, MW(SD)	Median (Min, max)	N ¹	Ausgangswert, MW (SD)	Median (Min, max)	Veränderung vom Ausgangswert, MW(SD)	Median (Min, max)
Gesamtpunktzahl	260	74,30 (12,244)	75,13 (38,4, 97,2)	3,87 (12,490)	3,63 (-30,1, 53,8)	286	72,45 (13,614)	74,14 (24,4, 98,9)	7,10 (14,320)	5,91 (-31,3, 56,9)
Belastung	262	85,87 (12,779)	89,14 (43,2, 100)	2,43 (13,104)	0,76 (-55,3, 56,8)	286	84,78 (13,758)	87,88 (29,5, 100)	3,68 (13,616)	2,27 (-54,5, 47,0)
Wirksamkeit	260	62,96 (21,386)	63,34 (3,3, 100)	10,16 (23,925)	6,67 (-76,7, 96,7)	286	60,38 (22,319)	62,50 (0, 100)	15,38 (26,375)	13,33 (-63,3, 96,7)
Symptome	262	73,86 (12,417)	76,00 (20,0, 100)	-0,82 (14,511)	0 (-56,0, 48,0)	286	72,20 (16,686)	76,00 (0, 100)	2,22 (17,820)	0 (-48,0, 72,0)
N= Anzahl der Patienten										
Analysen basieren auf der ITT-Population, ausschließlich der Werte nach Notfallmedikation. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die Differenz zwischen den Studienarmen wurde nicht berechnet.										
¹ Anzahl der Patienten mit einem Wert an Baseline und beim spezifizierten Besuch.										
ITT=Intent-to-treat; MW=Mittelwert; OAD=Orales Antidiabetikum; SD=Standard Deviation										
Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 29, Seite 91										

Die Therapiezufriedenheit von Studienbeginn bis Woche 32 hat sich sowohl im Albiglutid- als auch im Liraglutid-Arm erhöht. Die größte Verbesserung konnte im Bereich Wirksamkeit festgestellt werden, wobei die Verbesserung im Liraglutid-Arm größer war als im Albiglutid-Arm. Kleine Verbesserungen zeigten sich für den Bereich Belastung in beiden Behandlungsarmen. Für den Bereich Symptome konnte nur im Liraglutid-Arm eine Verbesserung der Werte festgestellt werden. Die Differenz zwischen den Studienarmen wurde nicht berechnet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.6 Hypoglykämien – 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 4-211: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Die Schwere der Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) beurteilt.</p> <p>Eine <u>schwere Hypoglykämie</u> war definiert als ‚benötigt Hilfe einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für wiederbelebende Maßnahmen‘.</p> <p>Eine <u>symptomatische, bestätigte Hypoglykämie</u> war definiert als ein Ereignis mit typisch hypoglykämischen Symptomen und einer gemessenen Blutzuckerkonzentration von ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).</p>
HARMONY 4	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Die Schwere der Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) beurteilt.</p> <p>Eine <u>schwere Hypoglykämie</u> war definiert als ‚benötigt Hilfe einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für wiederbelebende Maßnahmen‘.</p> <p>Eine <u>symptomatische, bestätigte Hypoglykämie</u> war definiert als ein Ereignis mit typisch hypoglykämischen Symptomen und einer gemessenen Blutzuckerkonzentration von ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).</p>

HARMONY 6	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Die Schwere der Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) beurteilt.</p> <p>Eine <u>schwere Hypoglykämie</u> war definiert als ‚benötigt Hilfe einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für wiederbelebende Maßnahmen‘.</p> <p>Eine <u>symptomatische, bestätigte Hypoglykämie</u> war definiert als ein Ereignis mit typisch hypoglykämischen Symptomen und einer gemessenen Blutzuckerkonzentration von ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).</p>
HARMONY 7	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung bis Woche 32.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Die Schwere der Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) beurteilt.</p> <p>Eine <u>schwere Hypoglykämie</u> war definiert als ‚benötigt Hilfe einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für wiederbelebende Maßnahmen‘.</p> <p>Eine <u>symptomatische, bestätigte Hypoglykämie</u> war definiert als ein Ereignis mit typisch hypoglykämischen Symptomen und einer gemessenen Blutzuckerkonzentration von ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).</p>
HARMONY 8	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Hypoglykämie seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, ausschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p> <p>Die Schwere der Hypoglykämie wurde vom Prüfarzt nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) beurteilt.</p> <p>Eine <u>schwere Hypoglykämie</u> war definiert als ‚benötigt Hilfe einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für wiederbelebende Maßnahmen‘.</p> <p>Eine <u>symptomatische, bestätigte Hypoglykämie</u> war definiert als ein Ereignis mit typisch hypoglykämischen Symptomen und einer gemessenen Blutzuckerkonzentration von ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).</p>

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.

Tabelle 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hypoglykämien 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig ¹ / Hoch ²
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig ¹ / Hoch ²
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig ¹ / Hoch ²
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
¹ ‚schwere‘ Hypoglykämien und ‚symptomatisch, bestätigte‘ Hypoglykämien ² ‚alle‘ Hypoglykämien						

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien werden für 3 verschiedene Kategorien („alle“, „schwere“ und „symptomatisch, bestätigte“ Hypoglykämien) berichtet, die sich gegenseitig nicht ausschließen. Das Verzerrungspotenzial für schwere und symptomatisch, bestätigte Hypoglykämien wird in allen 5 Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, als niedrig bewertet. In HARMONY 2 und 8 waren Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. In HARMONY 4, 6 und 7 waren Behandelnde nicht verblindet. Es ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse schwerwiegende Ereignisse im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu einer ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für eine Verzerrung bei „schweren“ und „symptomatisch, bestätigten“ Hypoglykämien in allen fünf Studien als niedrig einzustufen.

Die Kategorie „alle“ Hypoglykämien umfasst sowohl schwere und symptomatisch bestätigte als auch nicht bestätigte Hypoglykämien. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfärzt umgehend zu informieren. Nicht in

allen Fällen einer Hypoglykämie lag ein bestätigender Blutzuckerwert vor, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Einschätzung bei der Kategorie ‚alle‘ in den drei unverblindeten Studien HARMONY 4, 6 und 7 nicht ausgeschlossen werden kann. In HARMONY 2 und 8 waren Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Hier ist das Verzerrungspotenzial auch für ‚alle‘ Hypoglykämien als niedrig zu bewerten.

Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

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.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 104)								
Albiglutid 30 mg			Albiglutid 50 mg			Placebo		
N	n (%)	Anzahl	N	n (%)	Anzahl	N	n (%)	Anzahl
Alle Hypoglykämien								
101	6 (5,9)	9	99	8 (8,1)	13	101	5 (5,0)	5
Schwere Hypoglykämien								
101	0	0	99	0	0	101	0	0
Symptomatisch, bestätigte Hypoglykämien								
101	1 (1,0)	1	99	1 (1,0)	1	101	3 (3,0)	3
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation und vor hyperglykämischer Notfallmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population (komplette Daten bis Woche 104, danach inkomplette Daten).								
Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 51, Seite 160								

Die Häufigkeit der Hypoglykämien während der Behandlung war in allen drei Studienarmen nach 104 Wochen etwa gleich.

Im 30 mg-Albiglutid-Arm hatten 6 Patienten (5,9%) 9 Hypoglykämien, während es im 50 mg-Albiglutid-Arm 8 Patienten (8,1%) mit 13 Ereignissen waren und im Placebo-Arm waren es 5 Patienten (5,0%) mit 5 Hypoglykämien.

Keines der Ereignisse wurde als schwere Hypoglykämie eingestuft. In den beiden Albiglutid-Armen gab es jeweils 1 symptomatisch bestätigte Hypoglykämie, während es im Placebo-Arm 3 gab.

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 104)					
Albiglutid + Met (± SH)			Glargin + Met (± SH)		
N	n (%)	Anzahl	N	n (%)	Anzahl
Alle Hypoglykämien					
504	141 (28,0)	534	241	97 (40,2)	555
Schwere Hypoglykämien					
504	3 (0,6)	3	241	1 (0,4)	2
Symptomatisch, bestätigte Hypoglykämien					
504	95 (18,8)	386	241	73 (30,3)	419
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation und vor hyperglykämischer Notfallmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff					
Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 67, Seite 187-188					

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, nach 104 Wochen während der Behandlung war im Albiglutid-Arm mit 28,0% niedriger als im Glargin-Arm mit 40,2%.

Im Albiglutid-Arm hatten 0,6% der Patienten schwere Hypoglykämien, während im Glargin-Arm 0,4% schwere Hypoglykämien hatten.

Im Albiglutid-Arm war der Anteil der Patienten mit symptomatisch bestätigten Hypoglykämien mit 18,8% niedriger als im Glargin-Arm mit 30,3%.

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 52)					
Albiglutid + Glargin (± OADs)			Lispro + Glargin (± OADs)		
N	n (%)	Anzahl	N	n (%)	Anzahl
Alle Hypoglykämien					
285	75 (26,3)	248	281	116 (41,3)	564
Schwere Hypoglykämien					
285	0	0	281	3 (1,1)	3
Symptomatisch, bestätigte Hypoglykämien					
285	54 (18,9)	186	281	93 (33,1)	436
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation und vor hyperglykämischer Notfallmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population. OAD=Orales Andidiabetikum					
Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 57, Seite 143-145					

Die Häufigkeit der Hypoglykämien, nach 52 Wochen während der Behandlung war im Albiglutid-Arm mit 75 Patienten (26,3%) und 248 Ereignissen niedriger als im Lispro-Arm mit 116 Patienten (41,3%) und 564 Ereignissen.

Im Albiglutid-Arm gab es keine, während es im Lispro-Arm drei (1,1%) schwere Hypoglykämien gab.

Im Albiglutid-Arm war die Zahl der symptomatisch bestätigten Hypoglykämien mit 54 Patienten (18,9%) und 186 Ereignissen deutlich niedriger als im Lispro-Arm mit 93 Patienten (33,1%) und 436 Ereignissen.

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Liraglutid + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl	N	n (%)	Anzahl
Alle Hypoglykämien					
404	65 (16,1)	196	408	84 (20,6)	211
Schwere Hypoglykämien					
404	0	0	408	0	0
Symptomatisch bestätigte Hypoglykämien					
404	42 (10,4)	142	408	53 (13,0)	125
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Nur Ereignisse vor Notfallmedikation wurden berücksichtigt. Analysen basieren auf der Safety-Population. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 39, Seite 108-109					

Nach 32 Wochen war die Häufigkeit der Hypoglykämien während der Behandlung im Liraglutid-Arm etwas höher als im Albiglutid-Arm. 84 (20,6%) Patienten, die Liraglutid erhielten hatten 211 Hypoglykämien, während 65 (16,1%) Patienten mit Albiglutid 196 Hypoglykämien hatten.

In beiden Armen gab es keine schweren Hypoglykämien.

Die Anzahl der symptomatisch bestätigte Hypoglykämien war im Albiglutid-Arm höher, allerdings waren weniger Patienten betroffen (10,4%) als im Liraglutid-Arm (13,0%).

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 52)					
Albiglutid + Met/SU/TZD			Sitagliptin + Met/SU/TZD		
N	n (%)	Anzahl	N	n (%)	Anzahl
Alle Hypoglykämien					
249	59 (23,7)	133	246	35 (14,2)	118
Schwere Hypoglykämien					
249	1 (0,4)	1	246	2 (0,8)	2
Symptomatisch bestätigte Hypoglykämien					
249	28 (11,2)	64	246	15 (6,1)	34
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Nur Ereignisse vor Notfallmedikation wurden berücksichtigt. Analysen basieren auf der Safety-Population. DDP=Dipeptidylpeptidase; Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 59, Seite 187-188					

Die Häufigkeit von Hypoglykämien während der Behandlung war nach 52 Wochen mit 59 Patienten (23,7%) und 133 hypoglykämischen Ereignissen im Albiglutid-Arm höher als im Sitagliptin-Arm mit 35 Patienten (14,2%) und 118 Ereignissen.

Schwere Hypoglykämien gab es insgesamt 3, davon 1 im Albiglutid-Arm und 2 im Sitagliptin-Arm.

Die Zahl der Patienten und die Anzahl der symptomatisch bestätigten Hypoglykämien waren im Albiglutid-Arm fast doppelt so hoch wie im Sitagliptin-Arm.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-218: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.</p> <p>Die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 4	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.</p> <p>Die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 6	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.</p> <p>Die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 7	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 32.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.</p> <p>Die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

HARMONY 8	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht.</p> <p>Die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
-----------	--

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.

Tabelle 4-219: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

In allen 5 Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚unerwünschte Ereignisse‘ als niedrig bewertet. Prüferärzte und Studienpersonal waren in HARMONY 2 und 8 über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. In HARMONY 4, 6 und 7 waren Behandelnde nicht verblindet, allerdings ist in Phase III Studien erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%). Der Endpunkt scheint also von Prüferärzten insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden mit einem daher insgesamt geringen Potenzial für Verzerrung. Deswegen wurde das Verzerrungspotenzial auch für HARMONY 4, 6 und 7 als niedrig eingestuft. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu

der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 104)								
Albiglutid 30 mg			Albiglutid 50 mg			Placebo		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
101	86 (85,1)	700	99	87 (87,9)	615	101	84 (83,2)	642
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population (komplette Daten bis Woche 104, danach inkomplette Daten). Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. UE=Unerwünschte Ereignisse								
Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 39, Seite 137								

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in allen 3 Armen etwa gleich. Im 30 mg-Albiglutid-Arm waren es 86 Patienten (85,1%), im 50 mg-Albiglutid-Arm waren es 87 Patienten (87,9%) und im Placebo-Arm waren es 84 Patienten (83,2%) mit unerwünschten Ereignissen.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war mit 700 im 30 mg-Albiglutid-Arm am höchsten. Im Placebo-Arm waren es 642 und im 50 mg-Albiglutid-Arm 615 Ereignisse.

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 104)					
Albiglutid + Met (± SH)			Glargin + Met (± SH)		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
504	447 (88,7)	3329	241	202 (83,8)	1424
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; UE=Unerwünschte Ereignisse					
Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 52, Seite 153					

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war nach 104 Wochen Behandlung im Albiglutid-Arm etwas höher als im Glargin-Arm. Im Albiglutid-Arm waren es 88,7% und im Glargin-Arm 83,8% mit unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 52)					
Albiglutid + Glargin (± OADs)			Lispro + Glargin (± OADs)		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
285	242 (84,9)	1482	281	233 (82,9)	1118
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. UE=Unerwünschte Ereignisse					
Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 44, Seite 118					

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Armen etwa gleich hoch. Im Albiglutid-Arm waren es 242 Patienten (84,9%) und im Lispro-Arm waren es 233 Patienten (82,9%), die unerwünschte Ereignisse hatten.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse im Albiglutid-Arm war mit 1482 höher als im Lispro-Arm mit 1118.

Tabelle 4-223: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Liraglutid + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
404	327 (80,9)	1493	408	326 (79,9)	1480
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD= Thiazolidinedion; UE=Unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 30, Seite 95					

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Armen fast gleich hoch. Im Albiglutid-Arm waren es 327 Patienten (80,9%) und im Liraglutid-Arm waren es 326 Patienten (79,9%) mit unerwünschten Ereignissen. Auch die Anzahl der unerwünschten Ereignisse waren mit 1493 im Albiglutid-Arm und 1480 im Lispro-Arm beinahe gleich.

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 52)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Sitagliptin + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
249	208 (83,5)	1019	246	205 (83,3)	942
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. DDP=Dipeptidylpeptidase; Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD= Thiazolidinedion; UE=Unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 44, Seite 152					

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Armen etwa gleich hoch. Im Albiglutid-Arm waren es 208 Patienten (83,5%) und im Sitagliptin-Arm waren es 205 Patienten (83,3%) mit unerwünschten Ereignissen.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse lag mit 1019 im Albiglutid-Arm etwas höher als im Sitagliptin-Arm mit 942.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 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 4-225: Operationalisierung von Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ungewolltes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit dem Tod endete - lebensbedrohlich war - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte - eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder - eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellt. <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 4	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ungewolltes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit dem Tod endete - lebensbedrohlich war - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte - eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder - eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellt. <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 6	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ungewolltes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit dem Tod endete - lebensbedrohlich war - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte - eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder - eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellt. <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

HARMONY 7	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 32.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ungewolltes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit dem Tod endete - lebensbedrohlich war - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte - eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder - eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellt. <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 8	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ungewolltes Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit dem Tod endete - lebensbedrohlich war - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte - eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder - eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellt. <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

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.

Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird in allen 5 Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8 als niedrig bewertet. In HARMONY 2 und 8 waren sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Bei HARMONY 4, 6 und 7 handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann jedoch von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. In allen 5 Studien basiert die Analyse des Endpunkts auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 104)								
Albiglutid 30 mg			Albiglutid 50 mg			Placebo		
N	n (%)	Anzahl der SUE	N	n (%)	Anzahl der SUE	N	n (%)	Anzahl der SUE
101	14 (13,9)	21	99	16 (16,2)	20	101	13 (12,9)	19
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population (komplette Daten bis Woche 104, danach inkomplette Daten). Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 39, Seite 137								

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war nach Woche 104 in allen drei Behandlungsarmen etwa gleich. Im 30 mg-Albiglutid-Arm waren es 14 Patienten (13,9%), im 50 mg-Albiglutid-Arm 16 Patienten (16,2%) und im Placebo-Arm 13 Patienten (12,9%), die unerwünschte Ereignisse berichteten.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse lag bei 21 im 30 mg-Albiglutid-Arm, 20 im 50 mg-Albiglutid-Arm und 19 im Placebo-Arm.

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 104)					
Albiglutid + Met (± SH)			Glargin + Met (± SH)		
N	n (%)	Anzahl der SUE	N	n (%)	Anzahl der SUE
504	81 (16,1)	122	241	39 (16,2)	57
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 52, Seite 153					

Nach 104 Wochen Behandlung war der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis in den beiden Studienarmen ähnlich groß (Albiglutid: 16,1%; Glargin: 16,2%).

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 52)					
Albiglutid + Glargin (± OADs)			Lispro + Glargin (± OADs)		
N	n (%)	Anzahl der SUE	N	n (%)	Anzahl der SUE
285	39 (13,7)	54	281	29 (10,3)	38
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). OAD=Orales Antidiabetikum; SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 44, Seite 118					

Nach 52 Wochen war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Albiglutid-Arm etwas höher als im Lispro-Arm. Im Albiglutid-Arm waren es 39 Patienten (13,7%) und im Lispro-Arm waren es 29 Patienten (10,3%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse lag bei 54 im Albiglutid-Arm und 38 im Lispro-Arm.

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Liraglutid + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der SUE	N	n (%)	Anzahl der SUE
404	21 (5,2)	28	408	26 (6,4)	41
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TZD=Thiazolidinedione					
Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 30, Seite 95					

Nach 32 Wochen war die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in beiden Behandlungsarmen etwa gleich. Im Albiglutid-Arm waren es 21 Patienten (5,2%) und im Liraglutid-Arm waren es 26 Patienten (6,4%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der schweren unerwünschten Ereignisse im Liraglutid-Arm höher; zum Teil darin begründet, dass in diesem Behandlungsarm 1 Patient 6 schwere unerwünschte Ereignisse erlitt.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse lag bei 28 im Albiglutid-Arm und 41 im Liraglutid-Arm.

Tabelle 4-231: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 52)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Sitagliptin + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der SUE	N	n (%)	Anzahl der SUE
249	32 (12,9)	47	246	36 (14,6)	48
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). DDP=Dipeptidylpeptidase; Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TZD=Thiazolidinedion Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 44, Seite 152					

Nach 52 Wochen war das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Im Albiglutid-Arm waren es 32 Patienten (12,9%) und im Sitagliptin-Arm waren es 36 Patienten (14,6%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Auch die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war mit 47 im Albiglutid-Arm und 48 im Placebo-Arm etwa gleich.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – 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 4-232: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	Anzahl und Anteil der Patienten, welche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 104. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.
HARMONY 4	Anzahl und Anteil der Patienten, welche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung für alle Patienten bis mindestens Woche 104. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.
HARMONY 6	Anzahl und Anteil der Patienten, welche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 52. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.
HARMONY 7	Anzahl und Anteil der Patienten, welche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 32. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.
HARMONY 8	Anzahl und Anteil der Patienten, welche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 52. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

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.

Tabelle 4-233: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ wird in HARMONY 2 und 8 als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Bei HARMONY 4, 6 und 7 handelte es sich um Studien mit offenem Design, jedoch stellen Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ein objektives Kriterium dar. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in HARMONY 4, 6 und 7 wird jedoch trotzdem mit hoch bewertet, da anzunehmen ist, dass Arzt und/oder Patient bei einem unerwünschten Ereignis eine Prüfsubstanz eher absetzt als ein etabliertes Medikament. In allen drei Studien basiert die Analyse des Endpunkts auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 104)								
Albiglutid 30 mg			Albiglutid 50 mg			Placebo		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
101	5 (5,0)	5	99	15 (15,2)	15	101	4 (4,0)	4
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population (komplette Daten bis Woche 104, danach inkomplette Daten). Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämische Ereignisse sind nicht eingeschlossen. UE=Unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 39, Seite 137								

Nach 104 Wochen war die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten mit 15 Patienten (15,2%) im 50 mg-Albiglutid-Arm höher als im 30 mg-Albiglutid-Arm mit 5 Patienten (5,0%) und im Placebo-Arm mit 4 Patienten (4,0%). Die Anzahl der Ereignisse war mit 15 im 50 mg-Albiglutid-Arm ebenfalls am höchsten. Im 30 mg-Albiglutid-Arm waren es 5 und im Placebo-Arm vier Ereignisse.

Tabelle 4-235: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 104)					
Albiglutid + Met (\pm SH)			Glargin + Met (\pm SH)		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
504	44 (8,7)	44	241	7 (2,9)	7
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; UE=Unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 52, Seite 153					

Nach 104 Wochen Behandlung war der Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten mit 8,7% im Albiglutid-Arm höher als im Glargin-Arm mit 2,9%.

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 52)					
Albiglutid + Glargin (± OADs)			Lispro + Glargin (± OADs)		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
285	15 (5,3)	15	281	2 (0,7)	2
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. OAD=Orales Antidiabetikum; UE=Unerwünschte Ereignisse					
Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 44, Seite 118					

Nach 52 Wochen Behandlung war die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten mit 15 Patienten (5,3%) im Albiglutid-Arm höher als im Lispro-Arm mit 2 Patienten (0,7%). Die Anzahl der Ereignisse war mit 15 im Albiglutid-Arm ebenfalls höher als im Lispro-Arm mit 2 Ereignissen.

Tabelle 4-237: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Liraglutid + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
404	31 (7,7)	33	408	40 (9,8)	40
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden Ereignisse vor (Pretherapy), während und bis 56 Tage nach Studienmedikation (On-therapy) und darüber hinaus (Posttherapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; UE=Unerwünschte Ereignisse; TZD=Thiazolidinedion					
Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 30, Seite 95					

Nach 32 Wochen war die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten mit 40 Patienten (9,8%) im Liraglutid-Arm etwas höher als im Albiglutid-Arm mit 31 Patienten (7,7%). Die Anzahl der Ereignisse war im Liraglutid-Arm mit 40 ebenfalls höher als im Albiglutid-Arm mit 33 Ereignissen.

Tabelle 4-238: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 52)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Sitagliptin + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der UE	N	n (%)	Anzahl der UE
249	26 (10,4)	26	246	26 (10,6)	26
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt wurden unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten (On-Therapy). Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen. DDP=Dipeptidylpeptidase; Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; UE=Unerwünschte Ereignisse; TZD=Thiazolidinedion					
Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 44, Seite 152					

Nach 52 Wochen war die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten in beiden Armen gleich, im Albiglutid-Arm 26 (10,4%) und im Sitagliptin-Arm ebenfalls 26 (10,6%). Auch die Anzahl der Ereignisse war mit 26 in beiden Armen gleich.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.10 Reaktionen an Injektionsstelle – 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 4-239: Operationalisierung von Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle seit Beginn der Behandlung bis Woche 104 aufwiesen.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit Hilfe von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population.</p>
HARMONY 4	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle seit Beginn der Behandlung bis mindestens Woche 104 aufwiesen.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit Hilfe von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population.</p>
HARMONY 6	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle seit Beginn der Behandlung bis Woche 52 aufwiesen.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit Hilfe von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population.</p>
HARMONY 7	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle seit Beginn der Behandlung bis Woche 32 aufwiesen.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit Hilfe von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population.</p>

HARMONY 8	<p>Anzahl und Anteil der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle seit Beginn der Behandlung bis Woche 52 aufwiesen.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit Hilfe von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population.</p>
-----------	---

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.

Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

In HARMONY 2 und 8 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Reaktionen an Injektionsstelle‘ als niedrig bewertet. Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. In HARMONY 4, 6 und 7 waren Behandelnde nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt, der auf einer subjektiven Beurteilung der Injektionsstelle beruht, möglich scheint. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-241: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie – HARMONY 2 (Woche 104)								
Albiglutid 30 mg			Albiglutid 50 mg			Placebo		
N	n (%)	Anzahl der Ereignisse	N	n (%)	Anzahl der Ereignisse	N	n (%)	Anzahl der Ereignisse
101	21 (20,8)	98	99	27 (27,3)	103	101	11 (10,9)	47
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population (komplette Daten bis Woche 104, danach inkomplette Daten). Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Tabelle 56, Seite 171-172								

Reaktionen an der Injektionsstelle traten nach 104 Wochen häufiger und bei einem größeren Anteil von Patienten im 50 mg-Albiglutid-Arm (103 Ereignisse bei 27 Patienten (27,3%)) und im 30 mg-Albiglutid-Arm (98 Ereignisse bei 21 Patienten (20,8%)) auf, im Vergleich zum Placebo-Arm (47 Ereignisse bei 11 Patienten (10,9%)). In allen drei Behandlungsarmen wurden bei jeweils einem Patient mehr als 20 Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 4) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Metformin plus/minus SH – HARMONY 4 (Woche 104)					
Albiglutid + Met (\pm SH)			Glargin + Met (\pm SH)		
N	n (%)	Anzahl der Ereignisse	N	n (%)	Anzahl der Ereignisse
504	50 (9,9)	373	241	8 (3,3)	15
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff					
Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Tabelle 53, Seite 155-157					

Nach 104 Wochen Behandlung traten in der Albiglutid-Gruppe häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle auf (9,9%) als in der Glargin-Gruppe (3,3%).

Tabelle 4-243: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Basalinsulin / Vergleich zu Basal-Bolus-Insulin – HARMONY 6 (Woche 52)					
Albiglutid + Glargin (\pm OADs)			Lispro + Glargin (\pm OADs)		
N	n (%)	Anzahl der Ereignisse	N	n (%)	Anzahl der Ereignisse
285	27 (9,5)	135	281	15 (5,3)	22
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population. OAD=Orales Antidiabetikum					
Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Tabelle 62, Seite 160 und Tabelle 14.3.1-2.3.6					

Nach 52 Wochen waren die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle im Albiglutid-Arm mit 27 (9,5%) etwas höher als im Lispro-Arm mit 15 (5,3%). Auch die Anzahl der Ereignisse war im Albiglutid-Arm mit 135 höher als im Lispro-Arm mit 22.

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD – Vergleich zu Liraglutid– HARMONY 7 (Woche 32)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Liraglutid + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der Ereignisse	N	n (%)	Anzahl der Ereignisse
404	52 (12,9)	188	408	22 (5,4)	37
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population. Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Tabelle 43, Seite 119-120					

Nach 32 Wochen waren die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle im Albiglutid-Arm mit 52 (12,9%) höher als im Liraglutid-Arm mit 22 (5,4%). Auch die Anzahl der Ereignisse war im Albiglutid-Arm mit 188 höher als im Liraglutid-Arm mit 37.

Tabelle 4-245: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle aus RCT (HARMONY 8) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Add-on zu Met/SH/TZD bei eingeschränkter Nierenfunktion / Vergleich zu DPP-4 – HARMONY 8 (Woche 52)					
Albiglutid + Met/SH/TZD			Sitagliptin + Met/SH/TZD		
N	n (%)	Anzahl der Ereignisse	N	n (%)	Anzahl der Ereignisse
249	20 (8,0)	88	246	9 (3,7)	11
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag und innerhalb 56 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation auftraten und durch den Prüfarzt als Reaktionen an der Injektionsstelle gekennzeichnet wurden. Analysen basieren auf der Safety-Population. DDP=Dipeptidylpeptidase; Met=Metformin; SH=Sulfonylharnstoff; TZD=Thiazolidinedion Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Tabelle 72, Seite 221					

Nach 52 Wochen waren die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle im Albiglutid-Arm mit 20 (8,0%) höher als im Sitagliptin-Arm mit 9 (3,7%). Auch die Anzahl der Ereignisse war im Albiglutid-Arm mit 88 höher als im Sitagliptin-Arm mit 11.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.11 Pankreatitis – 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 4-246: Operationalisierung von Endpunkt Pankreatitis – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY 2	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Pankreatitis seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Die Pankreatitis-Ereignisse wurden von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war. Unklare Fälle von Pankreatitis wurden ebenfalls vom Komitee beurteilt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 4	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Pankreatitis seit Beginn der Behandlung bis Woche 104.</p> <p>Die Pankreatitis-Ereignisse wurde von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war. Unklare Fälle von Pankreatitis wurden ebenfalls vom Komitee beurteilt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

HARMONY 6	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Pankreatitis seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Die Pankreatitis-Ereignisse wurden von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war. Unklare Fälle von Pankreatitis wurden ebenfalls vom Komitee beurteilt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 7	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Pankreatitis seit Beginn der Behandlung bis Woche 32.</p> <p>Die Pankreatitis-Ereignisse wurden von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war. Unklare Fälle von Pankreatitis wurden ebenfalls vom Komitee beurteilt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>
HARMONY 8	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Pankreatitis seit Beginn der Behandlung bis Woche 52.</p> <p>Die Pankreatitis-Ereignisse wurden von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war. Unklare Fälle von Pankreatitis wurden ebenfalls vom Komitee beurteilt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, einschließlich der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.</p>

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.

Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Pankreatitis 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
HARMONY 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HARMONY 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Pankreatitis‘ wird in allen 5 Studien, HARMONY 2, 4, 6, 7 und 8, als niedrig bewertet. In HARMONY 2 und 8 waren sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. HARMONY 4, 6 und 7 wurden unverblindet durchgeführt. Pankreatitis-Ereignisse wurden jedoch in allen 5 Studien zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war. In allen 5 Studien basiert die Analyse des Endpunkts auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

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.

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Endpunkt Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnis
HARMONY 2	Es gab keinen Patienten, der während der Behandlung ein Pankreatitis Ereignis oder ein anderes Ereignis hatte, welches durch das verblindete Pankreatitis Adjudizierungs-Komitee begutachtet werden musste.
Quelle: Studienbericht HARMONY 2 / GLP112756 (2 Jahres Report), Seite 161	
HARMONY 4	3 unerwünschte Ereignisse von 3 Patienten wurden durch das verblindete Pankreatitis Adjudizierungs-Komitee adjudiziert. 2 Patienten waren in der Albiglutid-Gruppe, der Prüfarzt berichtete davon ein Ereignis als Pankreatitis und eines als Schmerzen im Oberbauch. Das Ereignis in der Glargin-Gruppe wurde als Aszites berichtet und das Ergebnis des Adjudizierungs-Komitees war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ausstehend. Von den beiden Ereignissen im Albiglutid-Arm wurde 1 als Pankreatitis und möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend adjudiziert.
Quelle: Studienbericht HARMONY 4 / GLP112754 (2 Jahres Report), Seite 189-190	
HARMONY 6	Es gab keinen Patienten, der während der Behandlung ein Pankreatitis Ereignis oder ein anderes Ereignis hatte, welches durch das verblindete Pankreatitis Adjudizierungs-Komitee begutachtet werden musste.
Quelle: Studienbericht HARMONY 6 / GLP108486, Seite 146	
HARMONY 7	6 unerwünschte Ereignisse von 5 Patienten wurden durch das verblindete Pankreatitis Adjudizierungs-Komitee adjudiziert, wobei alle Patienten in der Liraglutid-Gruppe waren. 3 der Ereignisse waren eine Pankreatitis, wobei 1 nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend. Die anderen Ereignisse waren 2 erhöhte Lipase Werte und 1 erhöhter Amylase Wert.
Quelle: Studienbericht HARMONY 7 / GLP114179, Seite 109	
HARMONY 8	1 Patient berichtete drei Pankreatitis Ereignisse (Albiglutid-Arm), welche vom verblindeten Pankreatitis Adjudizierungs-Komitee als solche beurteilt wurden, allerdings als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend. Studienmedikation wurde nach dem ersten Ereignis abgesetzt. Der Patient verstarb im Zusammenhang mit dem dritten Ereignis.
Quelle: Studienbericht HARMONY 8 / GLP114130, Seite 196	

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Intervention jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3.2.3.3.12 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.

Tabelle 4-249: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Endpunkt	HARMONY 2	HARMONY 4	HARMONY 6	HARMONY 7	HARMONY 8
Hba1c- Veränderung	+	0	0	n.a. ³	+
Hba1c Behandlungsziel <7,0%	+	0	0	-	+
Gewichtsveränderung	0	+	+	-	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ¹	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0
Therapiezufriedenheit ²	n.a.	0	n.b.	n.b.	n.a.
Hypoglykämien alle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämien, schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämien, symptomatisch bestätigt	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Unerwünschte Ereignisse	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Reaktionen an der Injektionsstelle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
+ signifikant zum Vorteil von Albiglutid ($p < 0,05$) - signifikant zum Nachteil von Albiglutid ($p < 0,05$) 0 kein signifikanter Unterschied zwischen Albiglutid und Vergleichstherapie n.a.=nicht anwendbar; n.b.=nicht berechnet ¹ Verwendeter Fragebogen HARMONY 8: EQ-5D VAS (Visuelle Analog Skala) ² Verwendeter Fragebogen: HARMONY 4: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-Status (DTSQs); HARMONY 6 und 7: Diabetes Medication Satisfaction Questionnaire (Diab-MedSat). ³ Nichtunterlegenheit nicht erreicht					

In den Placebo und Sitagliptin-kontrollierten Studien (HARMONY 2 und HARMONY 8) waren sowohl der Endpunkt HbA1c-Veränderung als auch der Endpunkt HbA1c-Behandlungsziel $< 7,0\%$ statistisch signifikant zugunsten von Albiglutid. Damit zeigte sich gegenüber einem oralen DPP-4 eine verbesserte glykämische Kontrolle. In den beiden Insulin-kontrollierten Studien konnte die Nichtunterlegenheit, nicht aber eine Überlegenheit von Albiglutid in der glykämischen Kontrolle nachgewiesen werden. In der Liraglutid-kontrollierten Studie (HARMONY 7) konnte für die Maximaldosierung von Liraglutid (1,8 mg pro Tag) eine Nichtunterlegenheit von Albiglutid (50 mg pro Woche) in der glykämischen Kontrolle nicht gezeigt werden. In der Sitagliptin und den Insulin-kontrollierten Studien zeigte Albiglutid eine überlegene Gewichtsreduktion, nicht aber in der Placebo-kontrollierten Studie. Liraglutid zeigte eine überlegene Gewichtsreduktion. Die Endpunkte bezüglich der Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studienberichten nicht inferenzstatistisch untersucht, weshalb hier keine Aussagen zu signifikanten Unterschieden getroffen werden können. Zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit liegen nur wenige Daten vor, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen zeigten. Damit zeigte Albiglutid eine konsistent vorteilhafte glykämische Kontrolle, die besser (DPP-4) oder nicht-unterlegen (Insuline) zu anderen antidiabetischen Therapien war. Im Vergleich zu einer Substanz der gleichen Klasse konnte die Nichtunterlegenheit in der glykämischen Kontrolle nicht belegt werden, allerdings für eine Liraglutid-Dosierung (1,8 mg pro Tag), die deutlich über der DDD von 1,2 mg pro Tag (⁸¹GKV-Arzneimittelindex im wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) 2014) liegt und in Deutschland auch keine gebräuchliche Standarddosierung darstellt (⁸²Fuchs et al. 2011).

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.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid im Modul 4 B erfolgt auf Basis einer Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid) plus Metformin. Der Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie HARMONY 3 zugrunde. HARMONY 3 erfüllt die Voraussetzungen, den Zusatznutzen von Albiglutid mit hoher Aussagekraft abzuleiten.

HARMONY 3 ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte multizentrische Studie, mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:3:3:1 (Albiglutid : Sitagliptin : Glimperid : Placebo). Die Qualität der Studie war durch eine methodisch korrekte und der Fragestellung angemessenen Planung, Durchführung und Auswertung hoch. Einer Verzerrung von Studienergebnissen wurde unter anderem durch adäquate Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung sowie Verblindung entgegengewirkt, so dass das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig einzustufen ist. Für das vorliegende Dossier waren nur 2 der 4 Studienarme, der Albiglutid- und der Glimperid-Arm, mit insgesamt 609 randomisierten Patienten, relevant. Durch die nachträgliche Analyse von nur 2 der 4 Studienarme entstanden keine Einbußen bei der Randomisierung und die Studienqualität blieb erhalten.

Erfasst und ausgewertet wurde eine umfassende Liste an Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, krankheitsbedingte Morbidität und therapiebedingte Morbidität (Nebenwirkungen). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich begründet, handelt es sich um etablierte, klinisch valide, patientenrelevante Endpunkte. Nach Prüfung aller Aspekte einer möglichen Verzerrung ist auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle Endpunkte wurden gemäß festgelegter Operationalisierung erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Die für diese Nutzenbewertung neu durchgeführte Analyse der 2 von 4 Studienarmen basierte für den primären Endpunkt HbA1c-Veränderung und für Gewichtsänderung auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und bei denen der Ausgangswert und mindestens ein weiterer Wert des primären Endpunktes vorlag (HbA1c). Um den Nichtberücksichtigungsanteil von Patienten möglichst niedrig zu halten, wurden alle anderen Endpunkte auf Basis der Safety-Population analysiert, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet wurden.

Mit HARMONY 3 stand eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Verfügung. Somit handelt es sich um einen Nachweis der Evidenzstufe 1b, die höchste Evidenzstufe für klinische Studien (¹¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014). Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur 1 geeignete Studie identifiziert wurde.

HARMONY 3 lieferte für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS), der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) und des IQWiG kann durch direkte Evidenz im Gegensatz zu einem indirekten Vergleich eine gesicherte Ab-

leitung eines Nutzenbelegs erfolgen (⁸³Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012).

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Albiglutid in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin auf Basis einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität als hoch einzustufen.

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 die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in der Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin wurde die Studie HARMONY 3 herangezogen. Mit HARMONY 3 stand eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und daher hoher Aussagekraft zur Verfügung, die einen direkten Vergleich ermöglichte.

Auf Basis des Vorliegens einer Einzelstudie von hoher Aussagekraft können für alle betrachteten Endpunkte im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, die einen Hinweis darstellen.

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-250) stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für die Patienten unter Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4-250: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	3 (1,0) vs. 3 (1,0) RR: 1,02 [0,21; 5,00] p>0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Zerebrale Morbidität		
Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]	5 (1,7) vs. 2 (0,7) RR: 2,54 [0,50; 13,00] p=0,2827	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
Kardiale Morbidität		
Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]	8 (2,6) vs. 3 (1,0) RR: 2,71 [0,73; 10,12] p=0,1395	Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	
Myokardinfarkte (alle, adjudi- ziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	
Glykämische Kontrolle		
HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert	LS Mean (SE): -0,63(0,066) vs. -0,38 (0,066) Mittelwertdifferenz: -0,26 [-0,44; -0,08] p=0,0058 ⁴	geringer Zusatznutzen

	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
HbA1c Behandlungsziel <6,5%	50 (17,1) vs. 40 (13,4) RR: 0,78 [0,53; 1,15] p=0,2522	Zusatznutzen nicht belegt
HbA1c Behandlungsziel <7,0%	113 (38,6) vs. 94 (31,4) RR: 0,82 [0,65; 1,02] p=0,0710	Zusatznutzen nicht belegt
HbA1c Behandlungsziel <7,5%	172 (58,7) vs. 147 (49,2) RR: 0,84 [0,72; 0,97] p=0,0211 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
Hyperglykämie-Notfälle	70 (23,2) vs. 85 (27,7) RR: 0,84 [0,64; 1,10] p=0,2266	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbrüche	87 (28,8) vs. 89 (29,0) RR: 0,99 [0,77; 1,27] p>0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg	LS Mean (SE): -1,18 (0,246) vs. 1,15 (0,243) Mittelwertdifferenz: -2,33 [-3,01; -1,65] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]	1 (0,3) vs. 1 (0,3) RR: 1,02 [0,06; 16,18] p>0,9999	Schaden nicht belegt
Hypoglykämien schwer	Keine Ereignisse	-
Hypoglykämien nicht schwer ²		
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	19 (6,3) vs. 73 (23,8) RR: 0,26 [0,16; 0,43] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	beträchtlicher Zusatznutzen
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	13 (4,3) vs. 58 (18,9) RR: 0,23 [0,13; 0,41] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl	3 (1,0) vs. 25 (8,1) RR: 0,12 [0,04; 0,40] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl	9 (3,0) vs. 55 (17,9) RR: 0,17 [0,08; 0,33] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl	3 (1,0) vs. 24 (7,8) RR: 0,13 [0,04; 0,42] p<0,0001 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Unerwünschte Ereignisse	261 (86,4) vs. 261 (85,0) RR: 1,02 [0,95; 1,08] p=0,6445	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	38 (12,6) vs. 30 (9,8) RR: 1,29 [0,82; 2,02] p=0,3041	Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	20 (6,6) vs. 14 (4,6) RR: 1,45 [0,75; 2,82] p=0,2933	Schaden nicht belegt
Reaktionen an Injektionsstelle	52 (17,2) vs. 24 (7,8) RR: 2,20 [1,39; 3,48] p=0,0005 ⁴ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	nicht quantifizierbar ³
Pankreatitis		
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert)	1 (0,3) vs. 2 (0,7) RR: 0,51 [0,05; 5,58] p>0,9999	Schaden nicht belegt
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert)	1 (0,3) vs. 0 (0,0) RR: n.a. p=0,4959	
¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen ² Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend. ³ Es ist weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. Fachinformation: „Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.“ (¹ GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ⁴ Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. n.a.=nicht anwendbar		

Endpunkte der glykämischen Kontrolle

Die Veränderung des HbA1c-Wertes war der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien von Albiglutid. Die Wahl des HbA1c als primären Endpunkt steht im Einklang mit Konsultationen mit den Zulassungsbehörden zum Studiendesign sowie etablierten internationalen und nationalen Leitlinien (²Inzucchi et al. 2012; ³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014), die den HbA1c-Wert als Orientierungsgröße zum Erreichen des individuellen Therapieziels sowie eines Zielkorridors zur Prävention von Folgekomplikationen verwenden.

Für den primären Studienendpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid (-0,26; 95% KI: [-0,44; -0,08], p=0,0058). Für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% war der Unterschied für alle drei Effektschätzer zum Vorteil von Albiglutid statistisch signifikant. Das Relative Risiko war 0,84 (95% KI: [0,72; 0,97], p=0,0211).

Für beide Endpunkte der glykämischen Kontrolle (HbA1c und HbA1c <7,5%) kann ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Über die alleinige Interpretation hinaus ist der HbA1c-Wert bei der Interpretation der Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien zu berücksichtigen. Laut G-BA und IQWiG stehen beide Endpunkte im Zusammenhang und sollten nicht voneinander unabhängig bewertet wer-

den (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; ⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Endpunkt Hypoglykämien

Der Endpunkt Hypoglykämien wurde in 6 standardisierte Kategorien eingeteilt und betrachtet (⁶American Diabetes Association (ADA) 2005). Schwere Hypoglykämien traten weder in der Albiglutid-Gruppe noch in der Glimepirid-Gruppe auf. Bei allen anderen 5 Hypoglykämie-Kategorien zeigten alle drei Effektschätzer (Relatives Risiko, Odds Ratio, Absolute Risikoreduktion) konsistent einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Albiglutid. Das Relative Risiko war bei nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien 0,26 (95% KI: [0,16; 0,43], $p < 0,0001$), bei nicht schweren, bestätigten (≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien 0,23 (95% KI: [0,13; 0,41], $p < 0,0001$), bei nicht schweren, bestätigten (≤ 54 mg/dl) Hypoglykämien 0,12 (95% KI: [0,04; 0,40], $p < 0,0001$), bei nicht schweren, symptomatischen, bestätigten (≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien 0,17 (95% KI: [0,08; 0,33], $p < 0,0001$) und bei nicht schweren, symptomatischen, bestätigten (≤ 54 mg/dl) Hypoglykämien 0,13 (95% KI: [0,04; 0,42], $p < 0,0001$). Somit zeigt sich in der Gesamtschau eine deutliche Risikoreduktion, die zwischen 74 und 88% liegt, mit p-Werten unterhalb von 0,0001.

Aus den Ergebnissen zum patientenrelevanten Endpunkt Hypoglykämie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Das Ziel einer Diabetesbehandlung ist eine langfristige Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014). Laut G-BA ist in Nutzenbewertungen von Antidiabetika der Verlauf der Blutzuckerkontrolle über die Zeit, gemessen mittels HbA1c, im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien von besonderem Interesse (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Hintergrund ist die in bisherigen Nutzenbewertungen geführte Diskussion, ob geringere Hypoglykämie-Raten der untersuchten Substanzen durch eine geringere Absenkung des HbA1c zu Studienbeginn gegenüber Sulfonylharnstoffen erklärbar sind (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Dies war in HARMONY 3 nicht der Fall.

In HARMONY 3 zeigte sich, wie in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellt, nach nahezu deckungsgleicher Absenkung des HbA1c bis Woche 16 ein vorteilhafterer Langzeitverlauf zugunsten von Albiglutid plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin, der bis zum Ende der Beobachtung bei Woche 104 bestehen blieb. Hypoglykämische Ereignisse waren jedoch nicht nur in der Anfangsphase des HbA1c-Rückgangs zu beobachten, sondern über die gesamte Studiendauer, mit einer zu allen Zeitpunkten geringeren Anzahl für den Albiglutid-Arm.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Albiglutid eine statistisch signifikante blutzuckersenkende Wirkung bei niedrigem Hypoglykämierisiko und damit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufweist.

Endpunkt Gewichtsveränderung

Viele Antidiabetika erhöhen das Risiko der Gewichtszunahme. Hierzu zählen insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, TZD und Insuline (²Inzucchi et al. 2012; ⁸⁴Nelson 2011; ⁸⁵Phung et al. 2010). Übergewicht oder Adipositas geht bei Patienten mit T2DM mit einem signifikant erhöhten und vom Diabetes unabhängigen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko einher (³⁴Eeg-Olofsson et al. 2009; ³⁵Sluik et al. 2011). Die Behandlung mit Albiglutid ist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, Insulinen und TZD mit einem Gewichtsverlust verbunden.

Der Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid plus Metformin im Vergleich zu Glimpirid plus Metformin, basierend auf dem t-Test der Mittelwertdifferenzen (-2,33 kg; 95% KI: [-3,01; -1,65], p-Wert <0,0001).

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist demzufolge ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abzuleiten.

Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle sind bei injizierbaren Therapien unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und wurden deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Das relative Risiko betrug 2,2 (95% KI: [1,39; 3,48]) zu Ungunsten von Albiglutid (p=0,0005). In diesem Zusammenhang ist aber weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. In der Fachinformation heißt es hierzu: „*Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.*“ (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Nur ein kleiner Anteil an Patienten brach wegen dieses Ereignisses die Therapie ab.

Die beobachtete Interaktion Geschlecht*Reaktionen an der Injektionsstelle, mit einem signifikant höheren Anteil an Frauen im Albiglutid-Arm, zeigte sich auch in anderen Studien (⁸GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

In der Gesamtschau ist das Schadenspotenzial **nicht quantifizierbar**, da es sich um eine orale Vergleichstherapie handelt. Das Schadensereignis wurde häufiger bei Frauen beobachtet und zeigte klinisch vorwiegend milde Verläufe, die meistens keiner Therapie bedurften (⁹GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ¹⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2013).

Weitere Endpunkte

Für die **Endpunkte Gesamtmortalität, zerebrale Morbidität [MedDRA SOC], kardiale Morbidität [MedDRA SOC], Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE], Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]** ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen Albiglutid plus Metformin und Glimpirid plus Metformin. Dies lag vor allem an der geringen Anzahl an Patienten mit Ereignissen und an der für diese Fragestellung zu geringen Stichprobe – die Studie war für diese Fragestellung nicht designed und nicht gepowert. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Endpunkte Therapieabbrüche, Hyperglykämie-Notfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC], Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert sowie Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert)

Für diese Endpunkte ist ein Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht anzuzweifeln. Sowohl Albiglutid als auch Glimpirid wurden in durch die entsprechenden europäischen/deutschen Zulassungen abgedeckten Dosierungen verabreicht. Der Großteil der Patienten in HARMONY 3 war von weißer Hautfarbe (70,5% im Albiglutid- und 73,9% im Glimpirid-Arm). Zur Überprüfung etwaiger unterschiedlicher Behandlungseffekte in ethnischen Subgruppen, wurde für den primären und alle weiteren Endpunkte jeweils ein Behandlungs*Subgruppen-Interaktionstest durchgeführt. In der für diesen HbA1c Endpunkt präspezifizierten Interaktionsanalyse mit Ethnie in 3 Kategorien zeigte sich keine signifikante Interaktion. In der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse mit 2 Kategorien zeigte sich für die beiden Endpunkte HbA1c und den daraus abgeleiteten Endpunkt HbA1c <7,5% jedoch eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,0988 bzw. 0,0911). Wegen nicht konsistenter Ergebnisse und der Höherwertigkeit der präspezifizierten Analyse ist damit eine Effektmodifikation für das Merkmal Ethnie nicht nachgewiesen. Es gibt auch keinen medizinischen Grund anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Somit spricht nichts gegen eine uneingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Ergebnisse aller Endpunkte lässt sich für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Der Zusatznutzen liegt im signifikant geringeren Risiko für Hypoglykämien bei gleichzeitig signifikant besserer Blutzuckereinstellung und einer Gewichtsreduktion. Das Schadenspotenzial durch Reaktionen an der Injektionsstelle war aus dem Studienkontext nicht quantifizierbar. In der zusammenfassenden Würdigung überwiegt der Zusatznutzen da es sich bei den Schadensereignissen vorwiegend um milde Ereignisse ohne Therapiebedürftigkeit handelt. Im Gegensatz dazu sind Hypoglykämien Ereignisse, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität verbunden sind (siehe 4.2.5.2). Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes muss die Vermeidung einer Hypoglykämie oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie sein (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014).

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 4-251: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Die Wahl des HbA1c als primären Endpunkt steht im Einklang mit Konsultationen mit den Zulassungsbehörden zum Studiendesign sowie etablierten internationalen und nationalen Leitlinien (²Inzucchi et al. 2012; ³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014), die den HbA1c-Wert als Orientierungsgröße zum Erreichen des individuellen Therapieziels sowie eines Zielkorridors zur Prävention von Folgekomplikationen verwenden.

Über die alleinige Interpretation hinaus ist der HbA1c-Wert bei der Interpretation der Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien zu berücksichtigen. Laut G-BA und IQWiG stehen beide Endpunkte im Zusammenhang und sollten nicht voneinander unabhängig bewertet werden (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; ⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Das Ziel einer Diabetesbehandlung ist eine langfristige Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien (³Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2014). Laut G-BA ist in Nutzenbewertungen von Antidiabetika der Verlauf der Blutzuckerkontrolle über die Zeit, gemessen mittels HbA1c, im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien von besonderem Interesse (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Hintergrund ist die in bisherigen Nutzenbewertungen geführte Diskussion, ob geringere Hypoglykämie-Raten der untersuchten Substanzen durch eine geringere Absenkung des HbA1c zu Studienbeginn gegenüber Sulfonylharnstoffen erklärbar sind (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Dies war in HARMONY 3 nicht der Fall.

Da der HbA1c der primäre Endpunkt von HARMONY 3 war und da er nach obigen Ausführungen für die Beurteilung der Hypoglykämien ein wichtiger Parameter darstellt, wird er als Endpunkt umfassend dargestellt. GSK beansprucht keine Validierung von HbA1c als Surrogatendpunkt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-252: Datenquellen

Studienbezeichnung	Datenquellen	Identifier in Clinicaltrials.gov
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
GLP112753 (HARMONY 3)	<p><u>Publikationen:</u> Ahren et al. ⁽⁴⁸⁾Ahren et al. 2014) Nauck et al. ⁽⁴⁹⁾Nauck et al. 2014) Nauck et al. ⁽⁵⁰⁾Nauck et al. 2014)</p> <p><u>Studienberichte:</u> HARMONY3 Report – Jahr 2 ⁽⁹⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2012) HARMONY3 Report – Jahr 3 ⁽¹⁰⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2013)</p> <p><u>Zusätzlicher Bericht:</u> Pankreatitis Bericht ⁽⁵²⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2012)</p> <p><u>Zusätzliche Analysen:</u> SAS Output GLP112753 (HARMONY 3) ⁽³⁷⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014) SAS Output GLP112753 (HARMONY 3), Pancreatitis adjudicated ⁽⁵³⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014) SAS Output GLP112753 (HARMONY 3), Sensitivity analysis hypoglycemic events ⁽⁵⁵⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014) Quellendokument ⁽⁵¹⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014)</p> <p><u>Studienregistereinträge:</u> clinicaltrials.gov ⁽³⁸⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014)</p> <p>EU Clinical Trials Register ⁽³⁹⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2009)</p> <p>International Clinical Trials Registry Platform ⁽⁴⁰⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁽⁴¹⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁽⁴²⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁽⁴³⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁽⁴⁴⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2013; ⁽⁴⁵⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2012; ⁽⁴⁶⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2012)</p> <p>GSK Clinical Trials Register ⁽⁴⁷⁾GlaxoSmithKline (GSK) 2014)</p>	NCT00838903

Weitere Untersuchungen		
GLP112756 (HARMONY 2)	<u>Publikationen:</u> - <u>Studienberichte:</u> HARMONY2 Report – Jahr 2 (⁶⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2012) HARMONY2 Report – Jahr 3 (⁶² GlaxoSmithKline (GSK) 2013)	NCT00849017
GLP112754 (HARMONY 4)	<u>Publikationen:</u> Nauck et al. (⁶⁵ Nauck et al. 2014) <u>Zusätzliche Analysen:</u> SAS Output GLP112754 (HARMONY 4) (⁷⁷ GlaxoSmithKline (GSK) 2014) <u>Studienberichte:</u> HARMONY4 Report – Jahr 2 (⁵⁹ GlaxoSmithKline (GSK) 2012) HARMONY4 Report – Jahr 3 (⁶¹ GlaxoSmithKline (GSK) 2013)	NCT00838916
GLP108486 (HARMONY 6)	<u>Publikationen:</u> Rosenstock et al. (⁶⁹ Rosenstock et al. 2014) Derwahl et al. (⁶⁸ Derwahl et al. 2014) <u>Studienberichte:</u> HARMONY6 Report (⁶⁶ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	NCT00976391
GLP114179 (HARMONY 7)	<u>Publikationen:</u> Pratley et al. (⁷² Pratley et al. 2014) <u>Studienberichte:</u> HARMONY7 Report (⁷⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	NCT01128894
GLP114130 (HARMONY 8)	<u>Publikationen:</u> Leiter et al. (⁷⁶ Leiter et al. 2014) Hanefeld et al. (⁷⁵ Hanefeld et al. 2014) <u>Studienberichte:</u> HARMONY8 Report (⁷³ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	NCT01098539

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. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, "Fachinformation. Eperzan[®] 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Eperzan[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung"
<http://www.fachinfo.de/> (eingesehen am 18-7-2014)
2. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., Matthews, D. R. 2012, "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)", *Diabetes Care*, vol. 35, no. 6, pp. 1364-1379.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014, "Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 3. August 2013, zuletzt geändert: April 2014"
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf (eingesehen am 2-5-2014)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-054*.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 27-6-2013, "Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A13-02, Version: 1.0."
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (eingesehen am 31-7-2014)
6. American Diabetes Association (ADA) 2005, "Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia", *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1245-1249.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1-10-2013, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin/Metformin"
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf (eingesehen am 23-7-2014)
8. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Module 2.7.4 summary of clinical safety for albiglutide for type 2 diabetes*.

9. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 3. 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.*
10. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 3. 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 - Year 3 Report.*
11. 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)
12. 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)
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-2-2009, "Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03. Version 1.1"
https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf (eingesehen am 6-3-2014)
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 18-2-2010, "Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0"
https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf (eingesehen am 7-7-2014)
15. 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)
16. 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.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-11-2008, "Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0"

https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf (eingesehen am 9-7-2014)

18. Food and Drug Administration (FDA) 2008, "Guidance for Industry - Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes"
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf?utm_campaign=Google2utm_source=fdaSearchutm_medium=websiteutm_term=guidance (eingesehen am 22-7-2014)
19. Amiel, S. A., Dixon, T., Mann, R., Jameson, K. 2008, "Hypoglycaemia in Type 2 diabetes", *Diabet.Med.*, vol. 25, no. 3, pp. 245-254.
20. Yakubovich, N., Gerstein, H. C. 2011, "Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia", *Circulation*, vol. 123, no. 3, pp. 342-348.
21. Frier, B. M., Schernthaner, G., Heller, S. R. 2011, "Hypoglycemia and cardiovascular risks", *Diabetes Care*, vol. 34 Suppl 2, p. S132-S137.
22. Hanefeld, M., Duetting, E., Bramlage, P. 2013, "Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review", *Cardiovasc.Diabetol.*, vol. 12, no. 1, p. 135.
23. Hsu, P. F., Sung, S. H., Cheng, H. M., Yeh, J. S., Liu, W. L., Chan, W. L., Chen, C. H., Chou, P., Chuang, S. Y. 2013, "Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study", *Diabetes Care*, vol. 36, no. 4, pp. 894-900.
24. Tsujimoto, T., Yamamoto-Honda, R., Kajio, H., Kishimoto, M., Noto, H., Hachiya, R., Kimura, A., Kakei, M., Noda, M. 2014, "Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients", *Diabetes Care*, vol. 37, no. 1, pp. 217-225.
25. Alvarez-Guisasola, F., Yin, D. D., Nocea, G., Qiu, Y., Mavros, P. 2010, "Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study", *Health Qual.Life Outcomes.*, vol. 8, p. 86.
26. Barendse, S., Singh, H., Frier, B. M., Speight, J. 2012, "The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review", *Diabet.Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 293-302.
27. Fidler, C., Elmelund, C. T., Gillard, S. 2011, "Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs", *J.Med.Econ.*, vol. 14, no. 5, pp. 646-655.
28. Marrett, E., Radican, L., Davies, M. J., Zhang, Q. 2011, "Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study", *BMC.Res.Notes*, vol. 4, p. 251.

29. Breuer, H. W., Ptak, P. 2012, "[Hypoglycemia - frequency, causes, induced costs]", *Dtsch.Med.Wochenschr.*, vol. 137, no. 19, pp. 988-992.
30. Hammer, M., Lammert, M., Mejias, S. M., Kern, W., Frier, B. M. 2009, "Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries", *J.Med.Econ.*, vol. 12, no. 4, pp. 281-290.
31. Liu, S., Zhao, Y., Hempe, J. M., Fonseca, V., Shi, L. 2012, "Economic burden of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes", *Expert.Rev.Pharmacoecon.Outcomes.Res.*, vol. 12, no. 1, pp. 47-51.
32. Zhang, Y., Wieffer, H., Modha, R. 2010, "The burden of hypoglycemia in type 2 diabetes: a systematic review of patient and economic perspectives", *JCOM*, vol. 17, no. 12, pp. 547-557.
33. Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., Linder, R., Ahrens, S., Verheyen, F. 2013, "[Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]", *Dtsch.Med.Wochenschr.*, vol. 138, no. 3, pp. 69-75.
34. Eeg-Olofsson, K., Cederholm, J., Nilsson, P. M., Zethelius, B., Nunez, L., Gudbjornsdottir, S., Eliasson, B. 2009, "Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients", *Diabetologia*, vol. 52, no. 1, pp. 65-73.
35. Sluik, D., Boeing, H., Montonen, J., Pischon, T., Kaaks, R., Teucher, B., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Berentzen, T. L., Overvad, K., Arriola, L., Ardanaz, E., Bendinelli, B., Grioni, S., Tumino, R., Sacerdote, C., Mattiello, A., Spijkerman, A. M., van der, A. D., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Nilsson, P. M., Hedblad, B., Rolandsson, O., Franks, P. W., Nothlings, U. 2011, "Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus", *Am.J.Epidemiol.*, vol. 174, no. 1, pp. 22-34.
36. Dennett, S. L., Boye, K. S., Yurgin, N. R. 2008, "The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature", *Value.Health*, vol. 11, no. 3, pp. 478-486.
37. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *SAS Output GLP112753 (HARMONY 3), Germany Final data through week 104*.
38. GlaxoSmithKline (GSK) 29-5-2014, "Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903> (eingesehen am 22-7-2014)
39. GlaxoSmithKline (GSK) 23-3-2009, "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"

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-007660-41+ (eingesehen am 22-7-2014)

40. GlaxoSmithKline (GSK) 18-4-2012, "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"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-GB>
(eingesehen am 31-7-2014)
41. GlaxoSmithKline (GSK) 18-4-2012, "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"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-GB>
(eingesehen am 31-7-2014)
42. GlaxoSmithKline (GSK) 6-5-2013, "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"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE>
(eingesehen am 31-7-2014)
43. GlaxoSmithKline (GSK) 6-5-2013, "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"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE>
(eingesehen am 31-7-2014)
44. GlaxoSmithKline (GSK) 28-1-2013, "Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00838903> (eingesehen am 31-7-2014)
45. GlaxoSmithKline (GSK) 18-4-2012, "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"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-ES>
(eingesehen am 31-7-2014)
46. GlaxoSmithKline (GSK) 18-4-2012, "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"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-ES>
(eingesehen am 31-7-2014)
47. GlaxoSmithKline (GSK) 10-7-2014, "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"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#ps> (eingesehen am 22-7-2014)
48. Ahren, B., Johnson, S. L., Stewart, M., Cirkel, D. T., Yang, F., Perry, C., Feinglos, M. N. 2014, "HARMONY 3: 104-Week Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Albiglutide Compared With Placebo, Sitagliptin, and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Taking Metformin", *Diabetes Care*.
49. Nauck, M., Acosta, A., Hennig, M., Seidel, D., & Monz, B. 2014, *Hypoglykämien bei Metformin-behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes, die entweder Albiglutid oder Glimepirid erhielten: Eine Sekundäranalyse von HARMONY 3 (Poster129)*.
50. Nauck, M., Hennig, M., & Seidel, D. 2014, *Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid bei Metformin-behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der HARMONY 3 Studie (Poster 127)*.
51. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *HARMONY 3 Hypoglykämien über Zeit Graphiken Quellendokument*.
52. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) Report*.
53. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *SAS Output GLP112753 (HARMONY 3), Pancreatitis adjudicated*.

54. Sandoz 2011, "Fachinformation. Glimepirid Sandoz® 1 mg Tabletten, Glimepirid Sandoz® 2 mg Tabletten, Glimepirid Sandoz® 3 mg Tabletten, Glimepirid Sandoz® 4 mg Tabletten"
http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2011_05_51003175_fi_internet.pdf (eingesehen am 23-7-2014)
55. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *SAS Output GLP112753 (HARMONY 3), Sensitivity analysis hypoglycemic events.*
56. Egan, A. G., Blind, E., Dunder, K., de Graeff, P. A., Hummer, B. T., Bourcier, T., Rosebraugh, C. 2014, "Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment", *N.Engl.J.Med.*, vol. 370, no. 9, pp. 794-797.
57. European Medicines Agency (EMA) 23-1-2014, "Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf (eingesehen am 23-7-2014)
58. Paget, M. A., Chuang-Stein, C., Fletcher, C., Reid, C. 2011, "Subgroup analyses of clinical effectiveness to support health technology assessments", *Pharm.Stat.*, vol. 10, no. 6, pp. 532-538.
59. 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.*
60. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 2. 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.*
61. 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.*
62. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 2. 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 - Year 3 Report.*
63. GlaxoSmithKline (GSK) 29-5-2014, "Safety and Efficacy Study of Albiglutide in Type 2 Diabetes"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849017> (eingesehen am 22-7-2014)
64. GlaxoSmithKline (GSK) 22-5-2014, "A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Patients With Type 2 Diabetes"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838916> (eingesehen am 22-7-2014)

65. Nauck, M., Hennig, M., & Seidel, D. 2014, *Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid im Vergleich zu Insulin Glargin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der HARMONY 4 Studie (Poster 128)*.
66. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 6. 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*.
67. GlaxoSmithKline (GSK) 12-6-2014, "A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976391> (eingesehen am 22-7-2014)
68. Derwahl, K. M., Hennig, M., & Seidel, D. 2014, *Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid bei mit Insulin Glargin-behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der HARMONY 6 Studie (Poster 130)*.
69. Rosenstock, J., Fonseca, V. A., Gross, J. L., Ratner, R. E., Ahren, B., Chow, F. C., Yang, F., Miller, D., Johnson, S. L., Stewart, M. W., Leiter, L. A. 2014, "Advancing Basal Insulin Replacement in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Insulin Glargine Plus Oral Agents: A Comparison of Adding Albiglutide, a Weekly GLP-1 Receptor Agonist, Versus Thrice-Daily Prandial Insulin Lispro", *Diabetes Care*.
70. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 7. 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*.
71. GlaxoSmithKline (GSK) 22-5-2014, "A Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128894> (eingesehen am 22-7-2014)
72. Pratley, R. E., Nauck, M. A., Barnett, A. H., Feinglos, M. N., Ovalle, F., Harman-Boehm, I., Ye, J., Scott, R., Johnson, S., Stewart, M., Rosenstock, J. 2014, "Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study", *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 4, pp. 289-297.
73. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 8. 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*.
74. GlaxoSmithKline (GSK) 22-5-2014, "A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539> (eingesehen am 22-7-2014)

75. Hanefeld, M., Hennig, M., & Seidel, D. 2014, *Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und gestörter Nierenfunktion: Ergebnisse der HARMONY 8 Studie (Poster 131)*.
76. Leiter, L. A., Carr, M. C., Stewart, M., Jones-Leone, A., Scott, R., Yang, F., Handelsman, Y. 2014, "Efficacy and Safety of the Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Albiglutide Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment: A Randomized Phase III Study", *Diabetes Care*.
77. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *SAS Output GLP112754 (HARMONY 4), Germany Final data through week 104*.
78. Janssen, M. F., Lubetkin, E. I., Sekhobo, J. P., Pickard, A. S. 2011, "The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus", *Diabet.Med.*, vol. 28, no. 4, pp. 395-413.
79. Bradley, C. 2007, *Zufriedenheit mit der Diabetes-Behandlung: DTSQs*.
80. Brod, M., Christensen, T., Kongso, J. H., Bushnell, D. M. 2009, "Examining and interpreting responsiveness of the Diabetes Medication Satisfaction measure", *J.Med.Econ.*, vol. 12, no. 4, pp. 309-316.
81. GKV-Arzneimittelindex im wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) 2014, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014" <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> (eingesehen am 1-8-2014)
82. Fuchs, S., Kostev, K., Seitz, L., Wohlleben, M. 2011, "Ermittlung der tatsächlichen Tagesdosierung von Liraglutid (PDD) unter realen Versorgungsbedingungen im Hinblick auf die Berechnung von Tagestherapiekosten", *Diabetologie und Stoffwechsel*, vol. 6, no. S 01, p. 234.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 7-3-2012, "Konsens über Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - GMDS, IBS-DR und IQWiG veröffentlichen gemeinsame Stellungnahme" https://www.iqwig.de/de/presse/weitere_meldungen/weitere_meldungen/konsens_uber_stellenwert_von_ergebnissen_aus_indirekten_vergleichen.2514.html (eingesehen am 1-8-2014)
84. Nelson, S. E. 2011, "Management of patients with type 2 diabetes", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 27, no. 10, pp. 1931-1947.
85. Phung, O. J., Scholle, J. M., Talwar, M., Coleman, C. I. 2010, "Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes", *JAMA*, vol. 303, no. 14, pp. 1410-1418.
86. GlaxoSmithKline (GSK) 2009, *Protokolländerung 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.

87. GlaxoSmithKline (GSK) 2009, *Protokolländerung HARMONY 6. 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.*
88. GlaxoSmithKline (GSK) 2010, *Protokoll HARMONY 7. 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.*

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**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 Filter 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 DIA-BET?)/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 DIA-BET?)/(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) ²¹ : 04.06.2014 04:05 – 21.07.2014 06:27	
Suchfilter:	Kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 ²²	-
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

²¹ 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.

²² Eingegebenes Kommando: sbas CCTR93; RD>201406040404

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

24	ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)	0
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 Filter 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

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

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) ²³ :25.06.2014 01:42 - 21.07.2014 06:40	
Suchfilter:	Kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME66 ²⁴	-
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

²³ 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.

²⁴ Eingegebenes Kommando: sbas ME66; RD>201406250141

10	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT	1
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 (¹⁶ Wong et al. 2006) – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifi-

tät, angepasst an DIMDI Syntax.

#	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 DIA-BET?)/(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) ²⁵ : 25.06.2014 03:45 – 21.07.2014 07:03	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (¹⁶ Wong et al. 2006) – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74 ²⁶	--
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

²⁵ 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.

²⁶ Eingegebenes Kommando: sbas EM74;RD>201406250344

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 Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08	139381
2	UT=DIABETES	626
3	UT=DIABETES MELLITUS	377
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIA-BET?)/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 DIA-BET?)/(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) ²⁷ : 25.06.2014 01:04 – 21.07.2014 07:20	
Suchfilter:	Kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08 ²⁸	-
2	UT=DIABETES	187
3	UT=DIABETES MELLITUS	153
4	((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT	2

²⁷ 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.

²⁸ Eingegebenes Kommando: sbas EA08; RD>201406250103

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 DIA-BET?)/(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 ?./.(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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Ausschlussgrund: keine Volltextpublikation (Konferenzabstract) (n=1)

- 19) Johnson S, Ahren B, Stewart M, Cirkel D, Yang F, Perry C. HARMONY 3: 104 week efficacy of albiglutide compared to sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetologia* 2013;56:8-9.

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 4-253: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ClinicalTrials.gov

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz	Einschlusskriterium 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
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 .	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
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
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 .	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 .	E2, 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:	E2, E3

	HARMONY 6 EUDRA-CT 2009-015386-30 CTRI/2010/091/000071	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976391 .	
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 .	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
20	NCT00938158	20) A Study of the Pharmacokinetics of Albiglutide in Normal and Renally Impaired Subjects [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.01.2012 [Zugriff	E2, E3

	GLP108370	am 22.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938158 .	
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
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 .	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
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
¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt			

Tabelle 4-254: 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	25) 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	26) 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 .	E3
3	NCT00839527 GLP112757 / HARMONY 5 EUDRA-CT 2008-007664-42 CTRI/2009/091/000485	27) 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 Glimpiride Compared With Metformin Plus Glimpiride and Placebo and With Metformin Plus Glimpiride 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 .	E2, E3

4	NCT00849056 GLP112755 / HARMONY 1 EUDRA-CT 2008- 007662-37 CTRI/2009/091/000484	28) 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	29) 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	30) 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 .	E3
7	NCT00838916	31) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared	Nicht E3

GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008- 007661-24	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 .	
¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt		

Tabelle 4-255: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ICTRP

#	Studien-ID ¹ Studienbezeichnung	Referenz ²	Einschluss- kriterium nicht erfüllt
1	NCT00518115 GLP110125	32) 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 . 33) 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 .	E2, E3
2	NCT01777282 GLP116170	34) 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 .	E3

3	NCT01098461 GLP110932	35) 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 . 36) 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
4	NCT01147718 GLP111680	37) 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	38) 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	39) 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	40) 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	41) 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	E1

	EUDRA-CT 2010-020352-59	<p>Registry Platform (ICTRP). 28.01.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357850.</p> <p>42) 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.</p> <p>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). 05.11.2012 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020352-59-GB.</p>	
9	NCT01357889 GLP114856	<p>44) 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.</p> <p>45) 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.</p>	E2, E3
10	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010-	<p>46) 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-</p>	E3

	<p>019777-15</p> <p>CTRI/2010/091/001494</p>	<p><u>019777-15-GB.</u></p> <p>47) 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.</p> <p>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). 04.11.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE.</p> <p>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). 04.11.2013 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE.</p> <p>50) 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-</p>	
--	--	--	--

		<p><u>019777-15-ES.</u></p> <p>51) 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>52) 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>53) 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). 20.07.2014 [Zugriff am 31.07.2014]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494.</p>	
11	NCT01406262 GLP107085	54) 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 /	55) 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	E2, E3

	<p>HARMONY 5</p> <p>EUDRA-CT 2008-007664-42</p> <p>CTRI/2009/091/000485</p>	<p>and With Metformin Plus Glimpiride 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.</p> <p>56) 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 Glimpiride Compared With Metformin Plus Glimpiride and Placebo and With Metformin Plus Glimpiride 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.</p> <p>57) 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 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 Glimpiride Compared With Metformin Plus Glimpiride and Placebo and With Metformin Plus Glimpiride 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>58) 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].</p>	
--	---	---	--

		<p>URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00839527.</p> <p>59) 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].</p> <p>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 2008-007662-37</p> <p>CTRI/2009/091/000484</p>	<p>60) 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-GB.</p> <p>61) 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>62) 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:</p>	E2, E3

		<p>63) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849056. 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	<p>64) 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.</p>	E2, E3
15	NCT00976391 GLP108486 / HARMONY 6 EUDRA-CT 2009- 015386-30 CTRI/2010/091/000071	<p>65) 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-FR.</p> <p>66) 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>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</p>	E2, E3

		<p>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>68) 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 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>69) 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>70) 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>71) 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>72) 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>73) 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>74) 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:</p>	E3
----	---	--	----

		<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019690-15-ES.</p> <p>75) 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>76) 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	77) 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	78) 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	79) 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
20	NCT00938158 GLP108370	80) 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
21	NCT01077505	81) An Evaluation of the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive	E1, E2, E3

	GLP107032	(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 .	
22	NCT00394030 GLP107724	82) 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 .	E3
23	NCT00530309 GLP107865	83) 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
24	NCT00838916 GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008- 007661-24	84) 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 . 85) 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 . 86) 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].	E3

		<p>URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00838916.</p> <p>87) 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> <p>88) 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>	
<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 4-256: 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	89) 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 . 90) 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 .	E3
2	NCT00976391 GLP108486 / HARMONY 6 EUDRA-CT 2009- 015386-30 CTRI/2010/091/000071	91) 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 . 92) 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 .	E2, E3

3	EUDRA-CT 2010-021069-63	93) 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 4-257: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – GSK Clinical Study Register

	Studien-ID¹ Studienbezeichnung	Referenz	Einschlusskriterium nicht erfüllt
1	NCT00518115 GLP110125	94) 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
2	NCT01777282 GLP116170	95) 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: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116170#ps .	E3
3	NCT01098461	96) A Dose Finding Study of GSK716155 versus Placebo in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register.	E2, E3

	GLP110932	ter. 20.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110932#ps .	
4	NCT01147718 GLP111680	97) 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	98) 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	99) 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	100) 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 GLP112670 EUDRA-CT 2010-	101) 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: GSK Clinical Study Register. 17.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112670#ps .	E1

	020352-59		
9	NCT01357889 GLP114856	102) 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
10	NCT01098539 GLP114130 / HARMONY 8 EUDRA-CT 2010- 019777-15 CTRI/2010/091/001494	103) 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 .	E3
11	NCT01406262 GLP107085	104) 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 EUDRA-CT 2008-	105) 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: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-	E2, E3

	007664-42 CTRI/2009/091/000485	clinicalstudyregister.com/study/112757#ps .	
13	NCT00849056 GLP112755 / HARMONY 1 EUDRA-CT 2008- 007662-37 CTRI/2009/091/000484	106) 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	107) 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	108) 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	109) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Li-	E3

	GLP114179 / HARMONY 7 EUDRA-CT 2010- 019690-15 CTRI/2010/091/001238	raglutide 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 .	
17	NCT00259896 GLP105330	110) 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	111) 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	112) 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	113) 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 hypogly-	E2, E3

	GLP108372	cemia 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 .	
21	NCT00938158 GLP108370	114) 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
22	NCT01077505 GLP107032	115) 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
23	NCT00394030 GLP107724	116) 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	E3
24	GLP117170	117) 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-clinicalstudyregister.com/study/117170#ps .	E5
25	NCT00530309	118) Clinical assessment of GSK716155 for Type 2 Diabetes Mellitus -A Phase I/II study to investigate the safety, pharmacokinetics and phar-	E2, E3

	GLP107865	macodynamics 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 .	
26	GLP200896	119) 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	120) 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	121) 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	122) 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 GLP112754 / HARMONY 4 EUDRA-CT 2008-	123) 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: GSK Clinical Study Register. 13.02.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112754#ps .	E3

	007661-24		
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 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP112753 / HARMONY 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin oder Metformin plus Glimperid oder Metformin plus Placebo, bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.</p> <p>Primäres Ziel: Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104.</p> <p>Sekundäre Ziele: (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 104 – Weitere Messgrößen zur Blutzuckerkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchternblutzucker im zeitlichen Verlauf ○ Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall ○ Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5%, <7,0%, und <7,5% – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte Parallelgruppen-Phase III-Studie</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 3:3:3:1 (Albiglutid : Sitagliptin : Glimperid : Placebo)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll (vom 8. Dezember 2008) wurde einmal geändert. Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) diente zur Klärung von Abschnitten des Protokolls und zur genaueren Definition von Aktivitäten im Rahmen der Studie.</p> <p>Änderungen bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Metformin konnte nicht nur als nicht-retardiertes sondern auch als retardiertes Metformin eingenommen werden (da sich in Studien eine ähnliche Wirksamkeit bei einer vergleichbaren Gesamtdosis sowie ähnlicher oder verbesserter Toleranz gezeigt hat)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupt-Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer und Frauen (nicht schwanger oder stillend) ≥18 Jahre mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle während ihrer aktuellen Metforminbehandlung unzureichend war – Studienteilnehmer mussten seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening Metformin und seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis von ≥1500 mg nicht-retardiertes Metformin erhalten haben (siehe Sektion 3b zur Ausweitung dieses Kriteriums in Protokoll Änderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>01, um auch retardiertes Metformin einzuschließen).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Testpersonen mit einer dokumentierten maximal tolerierten Metformin-Dosis <1500 mg konnten ebenfalls eingeschlossen werden, wenn diese Dosis seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung stabil war – Innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sollte kein Proband länger als 7 aufeinanderfolgende Tage irgendein anti-diabetisches Medikament außer Metformin erhalten haben – BMI ≥ 20 kg/m² und ≤ 45 kg/m² – HbA1c zwischen 7,0% und 10,0% (einschließlich), (Visite 5 / Woche -1) – Nüchtern- C-Peptid $\geq 0,8$ng/ml ($\geq 0,26$nmol/l) (Ausgangswert) – Kreatinin-Clearance >60ml/min (mit Cockcroft-Gault- Formel bestimmt) (Ausgangswert) – Hämoglobin ≥ 11g/dl (≥ 110g/l) für Männer und ≥ 10g/dl (≥ 100g/l) für Frauen (Ausgangswert) – Normaler TSH-Spiegel (Thyreoida-stimulierendes Hormon) oder klinisch euthyreot <p><u>Haupt-Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Krebserkrankung in der Vorgeschichte – Behandelte diabetische Gastroparese – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis – Signifikante gastrointestinale Operation – Kürzliche, klinisch relevante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung – Zusätzliche Ausschlusskriterien für Screening- oder Ausgangswerte von Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Amylase, Lipase, oder Nüchtern-Tryglyzeride <p><u>Außerdem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Erforderliche HbA1c-Werte mussten vor Randomisierung bestätigt sein. – Bei Probanden mit erhöhter Amylase mussten die Werte der pankreas-spezifischen Isoenzymfraktionen bestätigt sein, um eine Erhöhung der Lipase auszuschließen. – Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Fridericia) >470 Millisekunden an Screening konnten 3 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden; Studieneinschluss war möglich, wenn der Durchschnitt der 6 Werte bei ≤ 470 Millisekunden liegt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 289 Zentren in 10 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> – USA (233 Zentren) – Mexiko (16 Zentren) – Südafrika (10 Zentren) – Peru (6 Zentren) – Russland (6 Zentren) – Philippinen (5 Zentren)

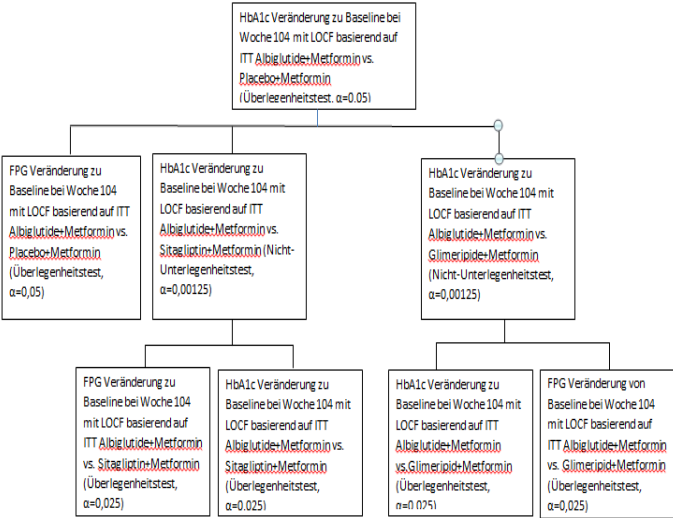
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Vereinigtes Königreich (5 Zentren) – Deutschland (4 Zentren) – Hong Kong (3 Zentren) – Spanien (1 Zentrum) <p>2 Zentren in USA und 1 Zentrum in Mexiko wurden aus Gründen wiederholter Nichteinhaltung von GCP/ICH-Richtlinien durch GSK geschlossen. Die Patienten wurden nicht zu anderen Zentren transferiert.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patienten wurden im Verhältnis: 3:3:3:1 zu einer der folgenden vier Behandlungsgruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>Albiglutid + Metformin</u> Metformin ≥ 1500 mg täglich + Albiglutid 30 mg (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post-Randomisierung) wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich + Glimepirid Placebo täglich – <u>Sitagliptin + Metformin</u> Metformin ≥ 1500 mg täglich + Sitagliptin 100 mg täglich + Albiglutid Placebo wöchentlich + Glimepirid Placebo täglich – <u>Glimepirid + Metformin</u> Metformin ≥ 1500 mg täglich + Glimepirid 2 mg (4mg bei Bedarf ab Woche 4 post-Randomisierung) täglich + Albiglutid Placebo wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich – <u>Placebo + Metformin</u> Metformin ≥ 1500 mg täglich + Albiglutid Placebo wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich + Glimepirid Placebo täglich <ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid wurde mittels eines Injektors vom Patienten selbstständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisiertes Albiglutid oder Placebo. Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparats oder Placebo in einem 0,5ml Injektionsvolumen ab. – Sitagliptin wurde als 100 mg-Tablette abgegeben – Glimepirid wurde als 2 mg- oder 4 mg-Kapsel abgegeben – Metformin, welches vom Studienleiter verordnet wurde, war unverblindet. Die Dosis betrug ≥ 1500 mg täglich, es sei denn, es bestand eine Intoleranz und die maximal verträgliche Dosis lag bei < 1500 mg täglich. Die Probanden führen über die gesamte Studie mit Metformin in der bisherigen Dosierung fort. – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosis titration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika; außer anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Nach Beendigung der Notfallmedikation führen die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fort.</p> <p><u>Dosierung von Albiglutid:</u> Die Studie enthielt eine Albiglutid-Behandlung mit Auftitrierung auf 50 mg wöchentlich nach ≥ 4 Wochen in Abhängigkeit von der Wirksamkeit der wöchentlichen 30 mg-Dosis.</p>
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	<p>4 Studienphasen: Screening (2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (104 Wochen + 52 Wochen), Follow-up ohne Studienmedikation (8 Wochen)</p> <p>Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 104 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 52 Wochen weitergeführt. Danach (Woche 156) erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit. Mindestbehandlungsdauer war 2 Jahre. Die Studie wurde bis zu 3 Jahren verblindet durchgeführt.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><u>Primäres Ziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104 <p><u>Sekundäre Ziele (zu definierten Zeitpunkten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 104 – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert $<6,5\%$, $<7,0\%$, und $<7,5\%$ erreichten – Zeit bis zur Hyperglykämie-Notfallmedikation – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf <p><u>Explorative Ziele (zu definierten Zeitpunkten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen – Änderung des Nüchterninsulins vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Biomarker-Daten (C-reaktives Protein [CRP], Adiponektin, Leptin, detailliertes Lipidprofil) – Insulinresistenz und β-Zell Funktion unter Verwendung der entsprechenden HOMA (Homeostatic Model Assessment) Indizes – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probenahmen – Biomarker Probenahmen – Ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie kardiovaskuläre Ereignisse, hypoglykämische Ereignisse, Pankreatitis, Schilddrüsentumore, unerwünschte gastrointestinale Ereignisse, diabetische Retinopathie, mögliche systemische allergische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Leber-Ereignisse – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen (Blutdruck und Puls), Elektrokardiogramm (12-Kanal EKG), körperliche Untersuchung – Immunogenität <p>Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studierendurchführung.</p> <p>Ein unabhängiges Endpunktkomitee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse.</p> <p>Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Untersuchungen/Messungen wurden mit Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) eingeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lipase und Amylase an Besuch 5 während der Run-In/Stabilisations-Phase. Dies diente zur Unterstützung des Adjudizierungs-Prozesses im Falle des Auftretens einer Pankreatitis. (Resultate müssen verifiziert sein, bevor der Proband randomisiert wird.) – Calcitonin bei Studienbeginn (Besuch 6) und jährlich während der Studie. Bei einem Calcitonin-Wert >100pg/ml sollte die Studienmedikation gestoppt und der Proband weiter beobachtet werden. (Bei Patienten, die sich bei der Protokolländerung bereits in der Studie befanden, wurde der Calcitoninspiegel retrospektiv mit Hilfe der aufbewahrten Proben für die Biomarkeranalyse gemessen). <p>Die klinisch bedeutenden HbA1c-Zielwerte waren <6,5%, <7,0% und <7,5% und nicht, wie im Protokoll vorgesehen ≤6,5%, ≤7,0%, und ≤7,5%. Der Unterschied wurde als nicht klinisch bedeutend erachtet.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollten etwa 1000 Patienten in die 4 Studienarme im Verhältnis 3:3:3:1 randomisiert werden, mit jeweils 300 Patienten in den Interventionsarmen und 100 Patienten im Placebo-Arm. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert an Besuch 5 (Woche -1) (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein) und Alter (<65 versus ≥65 Jahre).</p> <p>Die Fallzahlplanung basierte auf der erwarteten Power der hierarchischen Teststrategie.</p> <p>Unter der Annahme eines erwarteten Behandlungseffektes von 0,6% und einer Standardabweichung von 1,2%, hatte der Vergleich von Albiglutid mit Placebo mindestens 97% Power unter Verwendung eines 2-seitigen, 2- Stichproben-t -Tests und einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>testweisen Signifikanzniveau von 0,05, bei 255 Probanden in der Albiglutid- und 85 Patienten in der Placebo-Gruppe. Es wurde mit einer geringen Anzahl an Lost-to-follow-up-Patienten gerechnet, da alle Probanden bis zum Abschluss der Studie oder dem Widerruf der Einwilligung nachverfolgt werden sollten. Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 15% einen Studienabbruch, Verlust der Blutzucker-Erhebungen und Hyperglykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 300 Probanden in jeden der 3 aktiven Behandlungsarme und 100 Probanden in die Placebo-Gruppe randomisierte.</p> <p>Mit 255 Patienten in jeder aktiven Gruppe hatte jeder der zwei Nichtunterlegenheits-Tests (Albiglutid versus Sitagliptin und Albiglutid versus Glimperid) mindestens 93% Power, um die Nullhypothese der Unterlegenheit von Albiglutid zu verwerfen, wenn die tatsächliche Überlegenheit von Albiglutid nicht kleiner als 0,1% war, unter Verwendung einer Nichtunterlegenheits-Margin von 0,3% und eines 1-seitigen , 2- Stichproben-t -Tests und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,0125 (Bonferroni Anpassung für 2 Vergleiche).</p> <p>Bei Signifikanz einer der beiden Nichtunterlegenheits-Hypothesen, hatte die entsprechende Überlegenheits-Hypothese mindestens 93 % Power, wenn die tatsächliche Überlegenheit der Albiglutid-Behandlung nicht kleiner als 0,4% war, unter Verwendung eines 2-seitigen, 2- Stichproben-t -Test und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,025 (Bonferroni Anpassung für 2 Vergleiche). Durch die Überlegenheits-Hypothesen für die aktiven Komparatoren wurde deshalb eine Studienpower von voraussichtlich mindestens $0,97 \times 0,9348 \times 0,9348$ oder 85,5% erwartet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 104 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 52 Wochen verblindet fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte unverblindete Analyse der Daten durchgeführt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein), und Alter (<65 versus ≥65 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheim-	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	haltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.
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?	<p>Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal also auch die Patienten waren verblindet.</p> <p>a) Die Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet</p> <p>c) Die Prüfarzte, die die Beurteilung der Zielgrößen vornahmen, waren verblindet</p> <p>Die Verblindung wurde durch Randomisierung und identisches Aussehen der Verum- und Placebo-Interventionen erreicht.</p> <p>Metformin wurde vom Studienleiter verordnet und wurde unverblindet eingenommen.</p> <p>Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 104 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 52 Wochen fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte unverblindete Analyse der Daten durchgeführt. Alle verblindeten und unverblindeten statistischen Analysen, die vor Beendigung der 3 Studien-Jahre stattfanden, wurden von separaten Statistiker-Teams durchgeführt, die nicht bei der Durchführung der Studie involviert waren. Das Studienpersonal blieb weiterhin verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert. Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisiertes Albiglutid oder Placebo. – Sitagliptin (100 mg-Tablette) war überzogen und besprüht. Die entsprechende Placebo-Tablette war rund, bikonvex, weiß und mit einem Film überzogen, so dass sie identisch aussah. – Glimpirid (2 mg oder 4 mg) wurde verkapselt. Die entsprechende Placebo-Kapsel sah identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von primären und sekundären Zielen implementiert (FPG: Nüchternblutzucker).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 <p>Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt (ausführliche Beschreibung im statistischen Analyseplan, Abschnitt 12.1.1). Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HbA1c Veränderung zum Ausgangswert bei Woche 104 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein), Alterskategorie (<65 Jahre, ≥65 Jahre) als Einflussgrößen und HbA1c Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate.</p> <p>Für die beiden Nicht-Unterlegenheitstest war eine Nicht-Unterlegenheits-Margin von 0,3% festgelegt und ein 1-seitiger, 2-Stichproben t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 (Bonferroni Adjustierung).</p> <p>Bei allen anderen Analysen der sekundären und explorativen Ziele wurde keine multiple Testprozedur angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditäts-Maß für diese Studienpopulation wurde auf einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA1c Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%) – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnische Gruppen: Weiß (Weiß – Kaukasisch/Europäischer Herkunft, Weiß -Arabisch/Nordafrikanischer Herkunft), Schwarz (Afroamerikanisch/Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral/südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien - südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner) – Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) – Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre) – BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) – Diabetesdauer (<3 Jahre, 3 bis ≤7 Jahre, >7 Jahre) Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 104 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=1049 (randomisiert) Placebo n=104 Sitagliptin n=313 Glimepirid n=317 Albiglutid n=315 b) n=1012 (behandelt / Safety-Population) Placebo n=101 Sitagliptin n=302 Glimepirid n=307 Albiglutid n=302 c) n=999 (ITT-Population) Placebo n=100 Sitagliptin n=300 Glimepirid n=302 Albiglutid n=297
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-21)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierungsdatum: 17. Februar 2009 Abschlussdatum: 21. März 2013 Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: 156 Wochen (104 Wochen zur Bewertung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von 52 zusätzlichen Wochen Behandlung für zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen) Follow-up ohne Studienmedikation: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 B

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

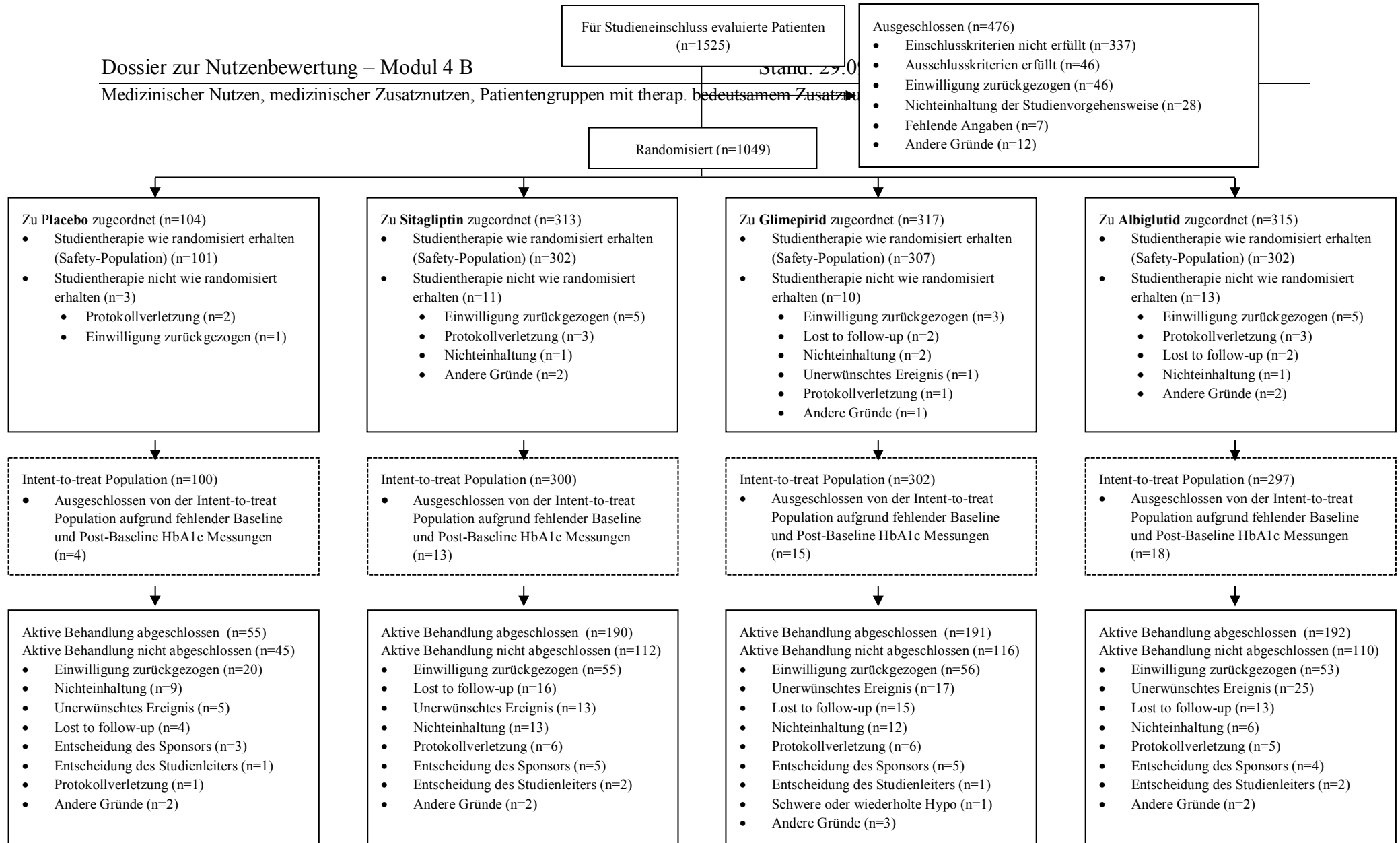


Abbildung 4-21: Patientenflussdiagramm GLP112753 / HARMONY 3 (Woche 156)

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP112756 / HARMONY 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid in zwei Dosierungen im Vergleich zu Placebo, bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.</p> <p>Primäres Ziel Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>Sekundäre Ziele: (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Weitere Messgrößen zur Blutzuckerkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchternblutzucker ○ Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall ○ Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5%, <7,0% und <7,5% – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase III-Studie.</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 (Albiglutid 30 mg : Albiglutid 50 mg : Placebo)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll (vom 25. November 2008) wurde einmal geändert. Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) diente zur Klärung von Abschnitten des Protokolls und zur genaueren Definition von Aktivitäten im Rahmen der Studie. Es gab keine relevanten Änderungen bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Haupt-Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer und Frauen (nicht schwanger oder stillend) ≥ 18 Jahre mit bestehender Diagnose eines Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle mit Diät und Bewegung unzureichend war – Innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sollte der Proband kein antidiabetisches Medikament länger als an 7 aufeinanderfolgenden Tagen erhalten haben – HbA1c zwischen 7,0% und 10,0% (einschließlich) an Visite 5 (Woche -1) – Nüchtern- C-Peptid $\geq 0,8$ ng/ml ($\geq 0,26$ nmol/l) (Ausgangswert) – Kreatinin-Clearance > 60 ml/min (mit Cockcroft-Gault- Formel bestimmt) (Ausgangswert) – Hämoglobin ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) für Männer und ≥ 10 g/dl (≥ 100 g/l) für Frauen (Ausgangswert) – Normaler TSH-Spiegel (Thyreoida-stimulierendes Hormon) oder klinisch euthyreot – Body mass index (BMI) ≥ 20 kg/m² und ≤ 45 kg/m² <p><u>Haupt-Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Probanden mit Krebserkrankung (außer Basal- und Plat-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tenepithelkarzinome), die nicht mindestens 3 Jahre vor dem Screening in voller Remission war</p> <ul style="list-style-type: none"> – Frühere diabetische Gastroparese – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis und/oder signifikante gastrointestinale Operationen einschließlich Magenbypass und Magenband, Antrektomie, Roux-en-Y Bypass, gastrische Vagotomie, Dünndarmresektion oder Operationen, die den oberen Gastrointestinaltrakt beeinträchtigen – Kürzliche (innerhalb definierter Zeitrahmen) klinisch signifikante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen – Anamnestisch HIV-Infektion – Akute, symptomatische Hepatitis B Infektion – Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, für welche es keine Screening- oder Ausgangswerte für Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) oder Nüchtern-Triglyzeride gab <p><u>Außerdem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Erforderliche HbA1c-Werte mussten vor Randomisierung bestätigt sein. – Bei Probanden mit erhöhter Amylase mussten die Werte der pankreas-spezifischen Isoenzymfraktionen bestätigt sein, um eine Erhöhung der Lipase auszuschließen. – Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Friedricha) >470 Millisekunden an Screening konnten 3 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden; Studieneinschluss war möglich, wenn der Durchschnitt der 6 Werte bei ≤470 Millisekunden liegt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie, durchgeführt in 143 Zentren in 2 Ländern:</p> <p>USA (133 Zentren – 36 Zentren im Norden der USA; 36 Zentren in der süd-atlantischen Region der USA; 30 in der südlich-zentralen Region der USA; 31 im Westen der USA)</p> <p>Mexiko (10 Zentren)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu einer der folgenden drei Behandlungsgruppen zugeordnet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Albiglutid 30 mg:</u> Albiglutid 30 mg einmal pro Woche, durch subkutane Injektion 2) <u>Albiglutid 50 mg:</u> Albiglutid durch subkutane Injektion, 30 mg einmal pro Woche von Baseline bis Woche 12, mit einer verblindeten Hochtitrierung auf 50 mg einmal pro Woche in Woche 12 3) <u>Placebo:</u> Albiglutid Placebo einmal pro Woche, durch subkutane Injektion <ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid und das entsprechende Placebo wurden mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Die 2-Kammer-Kartusche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>enthielt entweder lyophilisiertes Albiglutid oder Placebo. Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparats oder Placebo in einem 0,5ml Injektionsvolumen ab.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosistitration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika wie Metformin oder Insulin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid waren nicht erlaubt. DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) oder Thiazolidinedion waren nicht empfohlen. Nach Beendigung der Notfallmedikation fuhren die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort.
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	<p>4 Studienphasen: Screening (2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (52 Wochen + 104 Wochen), Follow-up (8 Wochen)</p> <p>Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 52 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 104 Wochen weitergeführt. Danach erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit. Mindestbehandlungsdauer war 2 Jahre. Die Studie wurde bis zu 3 Jahren verblindet durchgeführt.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><u>Primäres Ziel</u></p> <p>Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p><u>Sekundäre Ziele</u> (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Weitere Messgrößen zur Blutzuckerkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchternblutzucker ○ Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall ○ Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5%, <7,0% und <7,5%) – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert – Änderung des postprandialen Blutzuckerprofils nach einem gemischten Glukose Toleranz Test vom Ausgangswert – Die Pharmakokinetik von Albiglutid und die Wirkung der Plasmakonzentrationen von Albiglutid auf die glykämische Kontrolle (Populations-Pharmakokinetik / Pharmakodynamik) <p><u>Explorative Ziele</u> (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nüchterninsulin und Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen – Insulinresistenz und β-Zell Funktion unter Verwendung der entsprechenden HOMA (Homeostatic Model Assessment) Indizes – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probeentnahmen – Analyse von Forschungsbiomarkern im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sicherheit/Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse wie Pankreatitis, Schilddrüsentumore, mögliche systemische allergische Reaktionen, kardiovaskuläre Ereignisse – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG) Befunde und körperliche Untersuchungsbefunde – Hypoglykämische Ereignisse – Immunogenität <p>Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studiendurchführung.</p> <p>Ein unabhängiges Endpunktkomitee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse.</p> <p>Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Untersuchungen/Messungen wurden mit Protokolländerung 01 (vom 6. August 2009) eingeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lipase und Amylase an Besuch 5 während der Run-In/Stabilisations-Phase. Dies diente zur Unterstützung des Adjudizierungs-Prozesses im Falle des Auftretens einer Pankreatitis. (Resultate müssen verifiziert sein, bevor der Proband randomisiert wird.) – Calcitonin bei Studienbeginn (Besuch 6) und jährlich während der Studie. Bei einem Calcitonin-Wert >100pg/ml sollte die Studienmedikation gestoppt und der Proband weiter beobachtet werden. (Bei Patienten, die sich bei der Protokolländerung bereits in der Studie befanden, wurde der Calcitoninspiegel retrospektiv mit Hilfe der aufbewahrten Proben für die Biomarkeranalyse gemessen). <p>Die klinisch bedeutenden HbA1c-Zielwerte waren <6,5%, <7,0% und <7,5% und nicht, wie im Protokoll vorgesehen ≤6,5%, ≤7,0%, and ≤7,5%. Der Unterschied wurde als nicht klinisch bedeutend erachtet.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollten etwa 105 Patienten in jeden der drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert an Besuch 5 (Woche -1) (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein) und Alter (<65 versus ≥65 Jahre).</p> <p>Unter der Verwendung eines 2-seitigen, 2-Stichproben-t-Tests und einem sequentiellen test-weisen Signifikanzniveau von 0,05, bei 89 Patienten in jedem Albiglutid-Arm, hatte der Vergleich von Albiglutid versus Placebo mindestens 91% Power, um die Nullhypothese eines nicht vorhandenen Behandlungsvorteils zu verwerfen, wenn die tatsächliche Überlegenheit der Albiglutid-Behandlung mindestens 0,5% und die Standardabweichung für die Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert nicht größer als 1,0% war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 15% einen Studienabbruch, Loss to follow-up und Hyperglykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 105 Probanden in jeden der drei Studienarme randomisierte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 52 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 104 Wochen fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre abgeschlossen hatten, wurde eine Analyse der Daten für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde durchgeführt. Die Identität und Probandenidentifikationsnummern waren für diese Analyse maskiert und die Studie wurde bis zum Ende der 3 Jahre verblindet weitergeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein), und Alter (<65 versus ≥65 Jahre).
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.
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?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal also auch die Patienten waren verblindet. d) Die Patienten waren verblindet. e) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet f) Die Prüfarzte, die die Beurteilung der Zielgrößen vornahmen, waren verblindet Die Verblindung wurde durch Randomisierung und identisches Aussehen der Verum- und Placebo-Interventionen erreicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 52 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 104 Wochen fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte unverblindete Analyse der Daten durchgeführt. Alle verblindeten und unverblindeten statistischen Analysen, die vor Beendigung der 3 Studien-Jahre stattfanden, wurden von separaten Statistiker-Teams durchgeführt, die nicht bei der Durchführung der Studie involviert waren. Das Studienpersonal blieb weiterhin verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Albiglutid wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert. Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisiertes Albiglutid oder Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von primären und sekundären Zielen implementiert (FPG: Nüchternblutzucker).</p> <div data-bbox="671 936 1382 1294" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["HbA1c change from baseline at Week 52 with LOCF on ITT, high dose albiglutide versus Placebo"] --> B["FPG change from baseline at Week 52 with LOCF on ITT, high dose albiglutide versus Placebo"] A --> C["HbA1c change from baseline at Week 52 with LOCF on ITT, low dose albiglutide versus Placebo"] C --> D["FPG change from baseline at Week 52 with LOCF on ITT, low dose albiglutide versus Placebo"] </pre> </div> <p>Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt (ausführliche Beschreibung im statistischen Analyseplan, Abschnitt 12.1.1). Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HbA1c Veränderung zum Ausgangswert an Woche 52 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein), Alterskategorie (<65 Jahre, ≥65 Jahre) als Einflussgrößen und HbA1c Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate.</p> <p>Der erste Test für die primäre Analyse der HbA1c-Veränderung im Vergleich der hohen Albiglutid-Dosis gegenüber Placebo wurde anhand eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Bei tatsächlicher Signifikanz wurden die weiteren beiden Hypothesentests gleichzeitig durchgeführt. Beide Test erfolgten unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Vom Ergebnis des Vergleichs der HbA1c-Veränderung von niedriger Albiglutid-Dosis gegenüber Placebo hing es ab, ob ein weiterer Test, der Vergleich des Nüchternblutzuckers der niedrigen Albiglutid-Dosis gegenüber Placebo, unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Analyse der anderen sekundären Endpunkte wurden keine multiplen Testprozeduren angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditäts-Maß für diese Studienpopulation wurde auf einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Für alle anderen sekundären und explorativen Endpunkte, die nicht für formale statistische Tests qualifizierten, wurden die Ergebnisse mit Konfidenzintervall und nominalem p-Wert angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA1c Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%) – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnische Gruppen: Weiß (Weiß – Kaukasisch/Europäischer Herkunft, Weiß -Arabisch/Nordafrikanischer Herkunft), Schwarz (Afroamerikanisch/Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral/südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien -Südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner) – Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre) – BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²) – Region (Mexiko, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) – Diabetesdauer (<2,5 Jahre, ≥2,5 bis ≤5 Jahre, >5 Jahre) <p>Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 52 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.</p>
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	<p>a) n=309 (Randomisiert) Placebo n=105 30 mg Albiglutid n=102 50 mg Albiglutid n=102</p> <p>b) n=301 (Behandelt/Safety-Population) Placebo n=101 30 mg Albiglutid n=101 50 mg Albiglutid n=99</p> <p>c) n=296 (ITT-Population) Placebo n=99 30 mg Albiglutid n=100 50 mg Albiglutid n=97</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-22)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierungsdatum: 05. Januar 2009 Abschlussdatum: 07. Januar 2013</p> <p>Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: 156 Wochen (52 Wochen zur Bewertung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von 104 zusätzlichen Wochen Behandlung für zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen) Follow-up: 8 Wochen</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

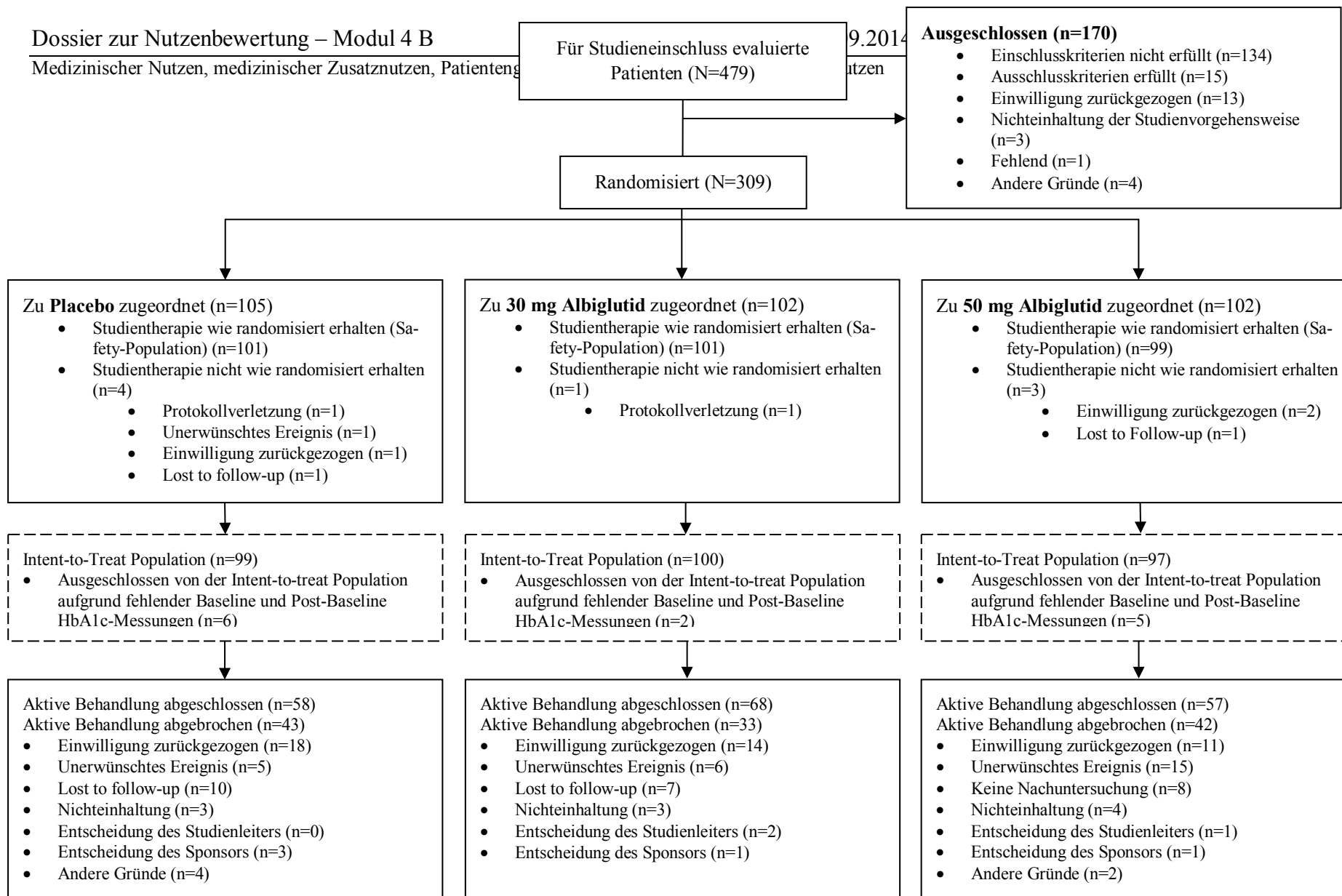


Abbildung 4-22: Patientenflussdiagramm GLP112756 / HARMONY 2 (Woche 156)

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP112754 / HARMONY 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Metformin oder Metformin + Sulfonylharnstoff, bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.</p> <p>Primäres Ziel Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>Sekundäre Ziele: (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung der Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 52 – Weitere Messgrößen zur Blutzuckerkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchternblutzucker im zeitlichen Verlauf ○ Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall ○ Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert <6,5%, <7,0%, und <7,5% erreichen – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, offene, Parallelgruppen-Phase-III Studie.</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 2:1 (Albiglutid : Insulin glargin)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll (vom 8. Dezember 2008) wurde einmal geändert. Protokolländerung 01 (vom 6. August 2009) diente zur Klärung von Abschnitten des Protokolls und zur genaueren Definition von Aktivitäten im Rahmen der Studie.</p> <p>Änderungen bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Metformin konnte als nicht-retardiertes oder retardiertes Metformin eingenommen werden (da sich in Studien eine ähnliche Wirksamkeit bei einer vergleichbaren Gesamtdosis sowie ähnlicher oder verbesserter Toleranz gezeigt hat)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Haupt-Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer und Frauen (nicht schwanger oder stillend) ≥ 18 Jahre mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle während ihrer aktuellen Behandlung mit Metformin oder Metformin plus Sulfonylharnstoff unzureichend war – Studienteilnehmer mussten seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening Metformin (\pm Sulfonylharnstoff) und seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis von ≥ 1500 mg Metformin erhalten haben (es sei denn, eine niedrigere Dosis war als die maximal tolerierbare Dosis dokumentiert) – Innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sollte kein Proband länger als 7 aufeinanderfolgende Tage irgendein antidiabetisches Medikament außer Metformin (\pm Sulfonylharnstoff) er-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>halten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> – BMI ≥ 20 kg/m² und ≤ 45 kg/m² – HbA1c zwischen 7,0% und 10,0% (einschließlich), (Visite 5 / Woche -1) – Nüchtern C-Peptid $\geq 0,8$ ng/ml ($\geq 0,26$ nmol/l), (Ausgangswert) – Kreatinin-Clearance > 60 ml/min (mit Cockcroft-Gault-Formel bestimmt), (Ausgangswert) – Hämoglobin ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) für Männer und ≥ 10 g/dl (≥ 100 g/l) für Frauen, (Ausgangswert) – Normaler TSH-Spiegel (Thyroidea-stimulierendes Hormon) oder klinisch euthyreot <p><u>Haupt-Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Krebserkrankung in der Vorgeschichte – Behandelte diabetische Gastroparese – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis – Signifikante gastrointestinale Operation – Kürzlich, klinisch relevante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung – Zusätzliche Ausschlusskriterien für Screening- oder Ausgangswerte von Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Amylase, Lipase, oder Nüchtern-Tryglyzeride <p><u>Außerdem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Erforderliche HbA1c-Werte mussten vor Randomisierung bestätigt sein. – Bei Probanden mit erhöhter Amylase mussten die Werte der pankreas-spezifischen Isoenzymfraktionen bestätigt sein, um eine Erhöhung der Lipase auszuschließen. – Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Friederica) > 470 Millisekunden an Screening konnten 3 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden; Studieneinschluss war möglich, wenn der Durchschnitt der 6 Werte bei ≤ 470 Millisekunden liegt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 222 Zentren in 4 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> – USA (206 Zentren) – Russland (3 Zentren) – Süd Afrika (12 Zentren) – Vereinigtes Königreich (1 Zentrum) <p>2 Zentren in USA wurden aus Gründen wiederholter Nichteinhaltung von GCP/ICH-Richtlinien durch GSK geschlossen. Die Patienten wurden nicht zu anderen Zentren transferiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einer der folgenden zwei Behandlungsgruppen zugeordnet:</p> <p>1) <u>Albiglutid</u> Albiglutid 30 mg einmal pro Woche, durch subkutane Injektion (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post-Randomisierung), mit Metformin \pm Sulfonylharnstoff</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als Hintergrundtherapie</p> <p>2) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin beginnend mit 10 Einheiten täglich und wöchentlicher Dosisanpassung nach Bedarf ab Woche 4 post-Randomisierung, durch subkutane Injektion, mit Metformin ± Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>Albiglutid</u> wurde mittels eines Injektors vom Patienten selbstständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparats (oder Placebo; nur in der Run-In Phase) in einem 0,5-ml Injektionsvolumen ab. – <u>Insulin glargin</u> wurde von den Probanden entsprechend der Verordnung des Arztes dosiert und injiziert – <u>Metformin (± Sulfonylharnstoff)</u> wurde von den Probanden während der Studiendauer in der bisherigen Dosis weiter eingenommen (Probanden, die unter Sulfonylharnstoff schwerwiegende oder wiederholte hypoglykämische Ereignisse hatten, reduzierten oder stoppten nach Absprache die Einnahme von Sulfonylharnstoff.) – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosistitration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika; außer anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Nach Beendigung der Notfallmedikation führen die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort.
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	<p>4 Studienphasen: Screening (2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (52 Wochen + 104 Wochen), Follow-up ohne Studienmedikation (8 Wochen)</p> <p>Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 52 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 104 Wochen weitergeführt. Danach (Woche 156) erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit. Mindestbehandlungsdauer war 2 Jahre. Die Studie wurde bis zu 3 Jahren durchgeführt.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><u>Primäres Ziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52 <p><u>Sekundäre Ziele</u> (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 52 – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert <6,5%, <7,0%,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – und <7,5% erreichten – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Fläche unter der Kurve für Hyperglykämie, abgeleitet von einem 24-Stunden Glukose-Profil (bei einer Untergruppe der Patienten) – Pharmakokinetische und pharmakokinetische/ pharmakodynamische Parameter von Albiglutid <p><u>Explorative Ziele</u> (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchterninsulins vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Insulinresistenz und β-Zell Funktion unter Verwendung der entsprechenden HOMA (Homeostatic Model Assessment) Indizes – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probeentnahmen – Biomarker probenahmen (für zukünftige Analysen von Biomarker im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten) – Patientenzufriedenheit mit der Diabetesbehandlung unter Verwendung des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Status) (DTSQs) und dem Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Veränderung) (DTSQc) – Ansprechen der Patienten auf die Diabetesbehandlung unter Verwendung des Impact of Weight on Quality of Life Questionnaire-Lite (IWQoL-Lite) <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit</u> (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie kardiovaskuläre Ereignisse, hypoglykämische Ereignisse, Pankreatitis, Schilddrüsentumore, unerwünschte gastrointestinale Ereignisse (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie und abdominale Schmerzen), diabetische Retinopathie, mögliche systemische allergische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Leber-Ereignisse – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen (Blutdruck und Puls), Elektrokardiogramm (12-Kanal EKG), körperliche Untersuchung – Immunogenität <p>Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studiendurchführung.</p> <p>Ein unabhängiges Endpunktkomitee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse.</p> <p>Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien	Folgende Untersuchungen/Messungen wurden mit Protokollände-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>rung 01 (vom 6. August 2009) eingeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lipase und Amylase an Besuch 5 während der Run-In/Stabilisations-Phase. Dies diente zur Unterstützung des Adjudizierungs-Prozesses im Falle des Auftretens einer Pankreatitis. (Resultate müssen verifiziert sein, bevor der Proband randomisiert wird.) – Calcitonin bei Studienbeginn (Besuch 6) und jährlich während der Studie. Bei einem Calcitonin-Wert >100pg/ml sollte die Studienmedikation gestoppt und der Proband weiter beobachtet werden. (Bei Patienten, die sich bei der Protokolländerung bereits in der Studie befanden, wurde der Calcitoninspiegel retrospektiv mit Hilfe der aufbewahrten Proben für die Biomarkeranalyse gemessen). <p>Die klinisch bedeutenden HbA1c-Zielwerte waren <6,5%, <7,0% und <7,5% und nicht, wie im Protokoll vorgesehen ≤6,5%, ≤7,0%, and ≤7,5%. Der Unterschied wurde als nicht klinisch bedeutend erachtet.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>779 Patienten wurden in die 2 Studienarme im Verhältnis 2:1 randomisiert. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert an Besuch 5 (Woche -1) (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein), Alter (<65 versus ≥65 Jahre) und aktueller antidiabetischer Therapie (Metformin versus Metformin plus Sulfonylharnstoff).</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Nichtunterlegenheit von Albiglutid versus Insulin bei der Reduktion des HbA1c-Wertes an Woche 52.</p> <p>Unter der Annahme einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,3%, eines erwarteten Behandlungseffektes von 0,0% und einer Standardabweichung von 1,1%, hatte der Vergleich von Albiglutid mit Insulin mindestens 92% Power, um die Nullhypothese der Unterlegenheit für die Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zu verwerfen, unter Verwendung eines 1-seitigen, 2-Stichproben-t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,025, bei 225 Patienten in der Insulin glargin-Gruppe und 450 Patienten in der Albiglutid-Gruppe.</p> <p>Bei tatsächlicher Nichtunterlegenheit von Albiglutid sollte auf Überlegenheit von Albiglutid versus Insulin getestet werden. Mit der gleichen Fallzahl hatte die Studie mindestens 91% Power, um zugunsten von Albiglutid einen Behandlungseffekt von 0,3% bei einem 2-seitigen, 2-Stichproben-t-Test und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Fallzahlplanungen wurden unter Verwendung von PASS (Power Analysis and Sample Size System, Hintze 2008) durchgeführt.</p> <p>Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 10% einen Studienabbruch, Loss to follow-up und Hyperglykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 750 Probanden in den Albiglutid- oder Insulinarm im Verhältnis 2:1 randomisierte.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Die primären Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 52 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 104 Wo-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	chen fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte Analyse der Daten durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein), Alter (<65 versus ≥65 Jahre) und aktuelle antidiabetische Therapie (Metformin allein versus Metformin plus Sulfonylharnstoff).
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.
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?	Es handelte sich um eine offene, unverblindete Studie. a) Die Patienten waren nicht verblindet b) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung nicht verblindet c) Die Prüfarzte waren bei der Beurteilung der Zielgrößen nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar, da es sich um eine offene/unverblindete Studie handelte
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von primären und sekundären Zielen implementiert, welche das nominelle Signifikanzniveau von 0,05 der Studie einhielt. (FPG: Nüchternblutzucker).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[HbA1c change from Baseline at Week 52 with LOCF on ITT, albiglutide versus insulin glargine, noninferiority test] --> B[HbA1c change from Baseline at Week 52 with LOCF on ITT, albiglutide versus insulin glargine, superiority test] A --> C[FPG change from Baseline at Week 52 with LOCF on ITT, albiglutide versus insulin glargine, superiority test] </pre> </div> <p>Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt (ausführliche Beschreibung im statistischen Analyseplan, Abschnitt 12.1.1). Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HbA_{1c} Veränderung zum Ausgangswert an Woche 52 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein), Alterskategorie (<65 Jahre, ≥65 Jahre) und aktuelle antidiabetische Therapie (Metformin versus Metformin plus Sulfonylharnstoff) als Einflussgrößen und HbA_{1c} Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate.</p> <p>Die Testsequenz wurde auf den primären Endpunkt HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 52 sowie den sekundären Endpunkt Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 52 angewandt.</p> <p>Der erste Test prüfte die Analyse des primären Zielkriteriums HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 52 auf Nichtunterlegenheit von Albiglutid versus Insulin. Der Vergleich wurde schließlich unter Verwendung eines 1-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,025 bewertet. Bei tatsächlicher Signifikanz wurden stufenweise Tests weiterer Hypothesen durchgeführt. Wurde statistische Signifikanz nicht erreicht, wurden keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Falls der erste Test statistisch signifikant war, wurden die beiden nächsten Tests - die Analyse des primären Zielkriteriums HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 52 sowie des sekundären Zielkriteriums Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 52 - auf Überlegenheit von Albiglutid versus Insulin unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Bei allen anderen Analysen der sekundären Ziele wurde keine multiple Testprozedur angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditäts-Maß für diese Studienpopulation wurde auf einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Alle anderen sekundären und explorativen Endpunkte, die nicht für formale statistische Test qualifizierten, wurden analysiert und die Ergebnisse wurden mit Konfidenzintervallen und nominalen p-Werten dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert: – HbA _{1c} Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnische Gruppen: Weiß (Weiß – Kaukasisch/Europäischer Herkunft, Weiß -Arabisch/Nordafrikanischer Herkunft), Schwarz (Afroamerikanisch/Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral/südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien -Südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner) – Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) – Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre) – BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²) – Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) – Diabetesdauer (<5 Jahre, 5 bis 10 Jahre, >10 Jahre) <p>Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 52 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.</p>
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	<p>a) n=779 (Randomisiert) Albiglutid: n=516 Insulin glargin: n=263</p> <p>b) n=745 (Behandelt/Safety-Population) Albiglutid: n=504 Insulin glargin: n=241</p> <p>c) n=735 (ITT-Population) Albiglutid: n=496 Insulin glargin: n=239</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierungsdatum: 17. Februar 2009 Abschlussdatum: 08. März 2013</p> <p>Die Studie umfasste vier Studienperioden: Screening: ca. 2 Wochen Run-In/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: 156 Wochen (52 Wochen Behandlung und Auswer-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		tung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von zusätzlichen 104 Wochen Behandlung für zusätzliche Wirksamkeit und Sicherheit) Follow-up ohne Studienmedikation: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

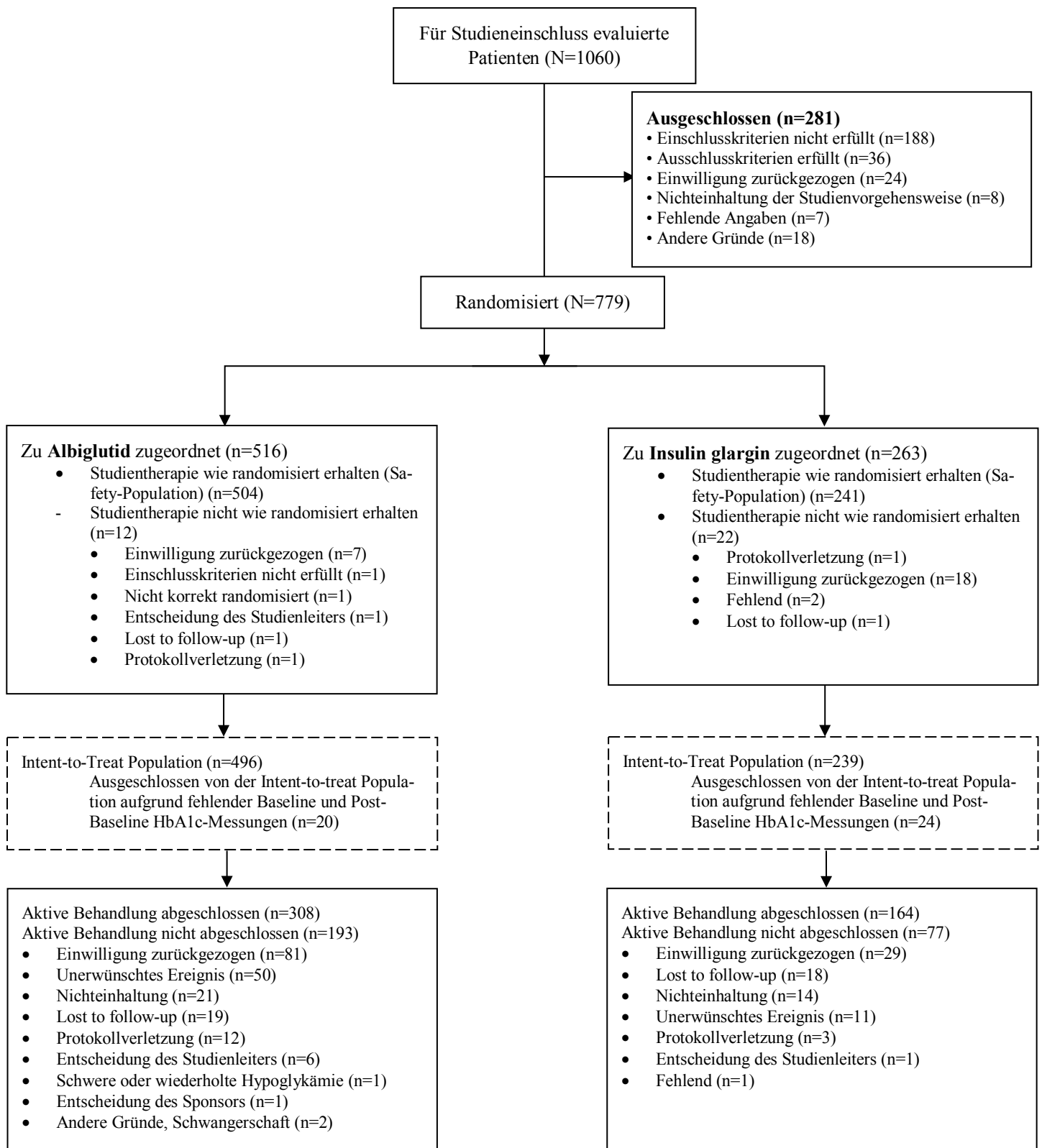


Abbildung 4-23: Patientenflussdiagramm GLP112754 / HARMONY 4 (Woche 156)

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP108486 / HARMONY 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin im Vergleich zur Kombination von Insulin lispro mit Insulin glargin, bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.</p> <p>Primäres Ziel: Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 26.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb des Behandlungsziels von 7,0% und 6,5% – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Parallelgruppen-Phase III-Studie.</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1 (Albiglutid : Insulin lispro)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (vom 03. August 2009) wurde einmal geändert. Protokolländerung 01 (vom 12. August 2009) fand nur Anwendung bei Studienzentren in Frankreich. In der Frankreich-spezifischen Änderung waren Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke zur Studienteilnahme geeignet, wenn sie 3 Monate nach dem zerebrovaskulären Ereignis als klinisch stabil galten (im Gegensatz zu 1 Monat in der ursprünglichen Protokollversion).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupt-Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer und Frauen (nicht schwanger oder stillend), 18 bis 75 Jahre alt, mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle mit Insulin glargin oder einem anderen intermediär- oder langwirksamen Insulin, mit oder ohne orale Antidiabetika, unzureichend war. – Probanden hatten seit mindestens 6 Monaten, aber weniger als 5 Jahren, intermediär- oder langwirksames Insulin erhalten und trotz Dosisanpassungen auf Basis von Blutzuckerselbstmessungen keinen HbA1c-Wert <7,0% erreicht – Fähigkeit und Bereitschaft zur Einverständniserklärung – Fähigkeit und Bereitschaft, den Blutzucker mit Blutzuckermessgerät zuhause zu kontrollieren – BMI ≥ 20 kg/m² und ≤ 45 kg/m² – Keine schwere Krankheit oder Schwäche, die eine aktive Teilnahme verhindern würden – Laborwerte im vorgegebenen Bereich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Haupt-Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Probanden mit Krebserkrankung (außer Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut) die nicht mindestens 3 Jahre vor dem Screening in voller Remission war – Behandelte diabetische Gastroparese – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis – Signifikante gastrointestinale Operation – Kürzliche, klinisch relevante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung – Erkrankungen des zentralen Nervensystems – Hämoglobinopathie – Bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten gegenüber GLP-1 Analoga, Insulin, Bäckerhefe oder anderen Bestandteilen von Albiglutid oder anderen Studienmedikamenten – Positiver Drogentest (Urin) – Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung – Schwangerschaft (bei weiblichen Probanden) – Erhalt eines anderen Prüfpräparats innerhalb definierter Parameter – Aktuelle Anwendung eines GLP-1 Analoga – Vorgeschichte oder familiäre Vorgeschichte eines Medullarkarzinoms oder multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 – Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) um mehr als das 2,5-fache des Normalwertes erhöht <p><u>Außerdem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Falls bei einem Probanden der Lipasewert oberhalb des Normbereiches lag, wurde er nicht randomisiert. – Falls der Amylasewert oberhalb des Normbereiches lag und die Lipase unterhalb, dann wurde eine Isoenzymanalyse durchgeführt. Falls die Analyse bestätigte, dass die pankreatische Isoenzymfraktion nicht der Grund für die Erhöhung war, konnte der Patient in der Studie bleiben – Die Probanden mussten einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0\%$ nach der Run-in/Stabilisierungsphase (Woche -1) haben. – Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Friedericia) >470 Millisekunden an Screening konnten 2 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden – Probanden, die an Screening zu Insulin glargin wechselten, sollten mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis erhalten haben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 159 Zentren in 14 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vereinigte Staaten (111) – Südafrika (10) – Philippinen (6) – Südkorea (6) – Peru (5) – Indien (4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Brasilien (3) – Mexiko (3) – Vereinigtes Königreich (3) – Deutschland (2) – Spanien (2) – Taiwan (2) – Frankreich (1) – Hong Kong (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden im Verhältnis: 1:1 zu einer der folgenden zwei Behandlungsgruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>Albiglutid + Insulin glargin + orale Antidiabetika</u> Albiglutid 30 mg einmal pro Woche (Dosisanpassung ab Woche 8 falls nötig auf 50 mg wöchentlich) + Insulin glargin (Dosisanpassung falls nötig) + Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika – <u>Insulin lispro + Insulin glargin + orale Antidiabetika</u> Insulin lispro (Dosisanpassung falls nötig) + Insulin glargin (Dosisanpassung falls nötig) + Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika – <u>Albiglutid</u> wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Die 2-Kammer-Kartusche enthielt Albiglutid, welches der Injektor entweder in 30 mg- oder 50 mg-Dosierung in einem 0,5ml Injektionsvolumen abgab. – <u>Insulin glargin</u> wurde von den Probanden entsprechend der Verordnung ihres Arztes und der Packungsbeilage verabreicht – <u>Insulin lispro</u> wurde von den Probanden entsprechend der Verordnung ihres Arztes und der Packungsbeilage unter Verwendung eines vorgefüllten Pens verabreicht. – Probanden fuhren über die gesamte Studiendauer mit der Einnahme ihrer <u>oralen Antidiabetika</u> wie Metformin, Thiazolidinedione und α-Glukosidasehemmer fort. Sulfonylharnstoffe, Glinide und DPP-4 Hemmer wurde bei Visite 5 (Woche -1) abgesetzt. – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosititration der Studienmedikation (z.B. weitere Titration des Insulin glargins) oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid waren für den Albiglutid-Arm nicht erlaubt. DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) waren nicht empfohlen. Nach Beendigung der Notfallmedikation fuhren die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p>4 Studienphasen: Screening: (2 Wochen), Run-in/Stabilisation (4-8 Wochen), Behandlung: (26 Wochen + 26 Wochen), Follow-up (8 Wochen)</p> <p>Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 26 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 26</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wochen weitergeführt. Danach erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><u>Primäres Ziel:</u> Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 26.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unterhalb des Behandlungsziels von 7,0% und 6,5%) – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen – Zeit bis zum Abbruch der randomisierten Behandlung – Patientenberichtete Ergebnisse zur Diabetes Medikation unter Verwendung des Diabetes Medication Satisfaction (Diab-MedSat) Questionnaire – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probenahmen – Analyse von Forschungsbiomarkern im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie Pankreatitis, Schilddrüsentumore, Reaktionen an der Injektionsstelle, systemische allergische Reaktionen, gastrointestinale Ereignisse, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, hypoglykämische Ereignisse, diabetische Retinopathie und Leber-Ereignisse – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm, körperliche Untersuchung – Immunogenität <p>Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studierendurchführung.</p> <p>Ein unabhängiges Endpunktkomitee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse.</p> <p>Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begrün-	Es wurden nach Studienbeginn keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	dung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 300 Patienten wurden in jeden der 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert (<8,5% versus ≥8,5%), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein) und aktueller oraler antidiabetischer Therapie (Metformin ohne TZD, TZD ohne Metformin, TZD plus Metformin, weder TZD noch Metformin).</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Nichtunterlegenheit von Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin versus Insulin glargin mit präprandialem Insulin lispro bei der Reduktion des HbA1c-Wertes an Woche 26.</p> <p>Unter der Annahme einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4%, eines erwarteten Behandlungseffektes von 0,0% und einer Standardabweichung von 1,2%, hatte die Studie 94% Power, um die Nullhypothese der Unterlegenheit für die Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zu verwerfen, unter Verwendung eines 1-seitigen, 2-Stichproben-t-Tests mit einem testweisen Signifikanzniveau von 0,025, bei jeweils 225 Patienten in der Albiglutid- und Insulin lispro-Gruppe.</p> <p>Unter denselben Annahmen, jedoch einer Standardabweichung von 1,4%, hatte die Studie etwa 86% Power. Bei tatsächlicher Nichtunterlegenheit von Albiglutid, sollte auf Überlegenheit von Albiglutid plus Insulin glargin gegenüber der Kombination von Insulin glargin mit Insulin lispro unter Verwendung eines 2-seitigen Überlegenheitstests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet werden.</p> <p>Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 10% einen Studienabbruch, Loss to follow-up und Hyperglykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 500 Probanden in den Albiglutid- oder Lispro-Arm im Verhältnis 1:1 randomisierte.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 26 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 26 Wochen fortgesetzt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (<8,5% versus ≥8,5%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein), aktuelle orale antidiabetische Therapie (Metformin ohne TZD, TZD ohne Metformin, TZD plus Metformin, weder TZD noch Metformin).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.
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?	Es handelte sich um eine offene, unverblindete Studie. d) Die Patienten waren nicht verblindet e) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung nicht verblindet f) Die Prüfarzte waren bei der Beurteilung der Zielgrößen nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar, da es sich um eine offene/unverblindete Studie handelte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von sekundären Zielen implementiert, welche das nominelle Signifikanzniveau von 0,05 der Studie einhielt. (FPG: Nüchternblutzucker).</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["HbA1c change from baseline at Week 26 with LOCF on ITT, albiglutide versus preprandial lispro insulin, non-inferiority test"] B["HbA1c change from baseline at Week 26 with LOCF on ITT, albiglutide versus preprandial lispro insulin, superiority test"] C["FPG change from baseline at Week 26 with LOCF on ITT, albiglutide versus preprandial lispro insulin, superiority test"] A --- B A --- C </pre> </div> <p>Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt (ausführliche Beschreibung im statistischen Analyseplan, Abschnitt 12.1.1). Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HbA1c Veränderung zum Ausgangswert an Woche 26 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, Alterskategorie, vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein) und aktuelle orale antidiabetische Therapie (Metformin ohne TZD, TZD ohne Metformin, TZD plus Metformin, weder TZD noch Metformin) als Einflussgrößen und HbA1c-Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate.</p> <p>Die Testsequenz wurde auf den primären Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 26 sowie den sekundären Endpunkt Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 26 angewandt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der erste Test prüfte die Analyse des primären Zielkriteriums HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 26 auf Nichtunterlegenheit von Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin versus der Kombination von Insulin glargin und präprandialen Insulin lispro. Der Vergleich wurde schließend unter Verwendung eines 1-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,025 bewertet. Bei tatsächlicher Signifikanz wurden stufenweise Tests weiterer Hypothesen durchgeführt. Wurde statistische Signifikanz nicht erreicht, wurden keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Falls der erste Test statistisch signifikant war, wurden die beiden nächsten Tests - die Analyse des primären Zielkriteriums HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 26 sowie des sekundären Zielkriteriums Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 26 - auf Überlegenheit von Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin versus der Kombination von Insulin glargin und präprandialen Insulin lispro unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Bei allen anderen Analysen der sekundären Ziele wurde keine multiple Testprozedur angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditäts-Maß für diese Studienpopulation wurde auf einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Alle anderen sekundären und explorativen Endpunkte, die nicht für formale statistische Test qualifizierten, wurden analysiert und die Ergebnisse wurden mit Konfidenzintervallen und nominalen p-Werten dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA1c Ausgangswert (<8,5%, ≥8,5%) – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnie (Weiß, Schwarz, andere nicht Weiß) – Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) – Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre) – BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²) – Region (Asien, Zentral- und Südamerika, Europa, Südafrika, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) – Diabetesdauer (<8 Jahre, 8 bis 13 Jahre, >13 Jahre) – Aktuelle antidiabetische Therapie (Metformin ohne TZD, TZD ohne Metformin, TZD und Metformin, weder TZD noch Metformin) <p>Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 26 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=586 (Randomisiert) Albiglutid + Insulin glargin: n=292 Insulin lispro + Insulin glargin: n=294 b) n=566 (Behandelt/Safety-Population) Albiglutid + Insulin glargin: n=285 Insulin lispro + Insulin glargin: n=281 c) n=563 (ITT-Population) Albiglutid + Insulin glargin: n= 282 Insulin lispro + Insulin glargin: n=281
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-24)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierungsdatum: 02.11.2009 Abschlussdatum: 14.11.2011 Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisation: 4-8 Wochen Behandlung: 52 Wochen (26 Wochen zur Bewertung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von 26 zusätzlichen Wochen Behandlung für zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen) Follow-up: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

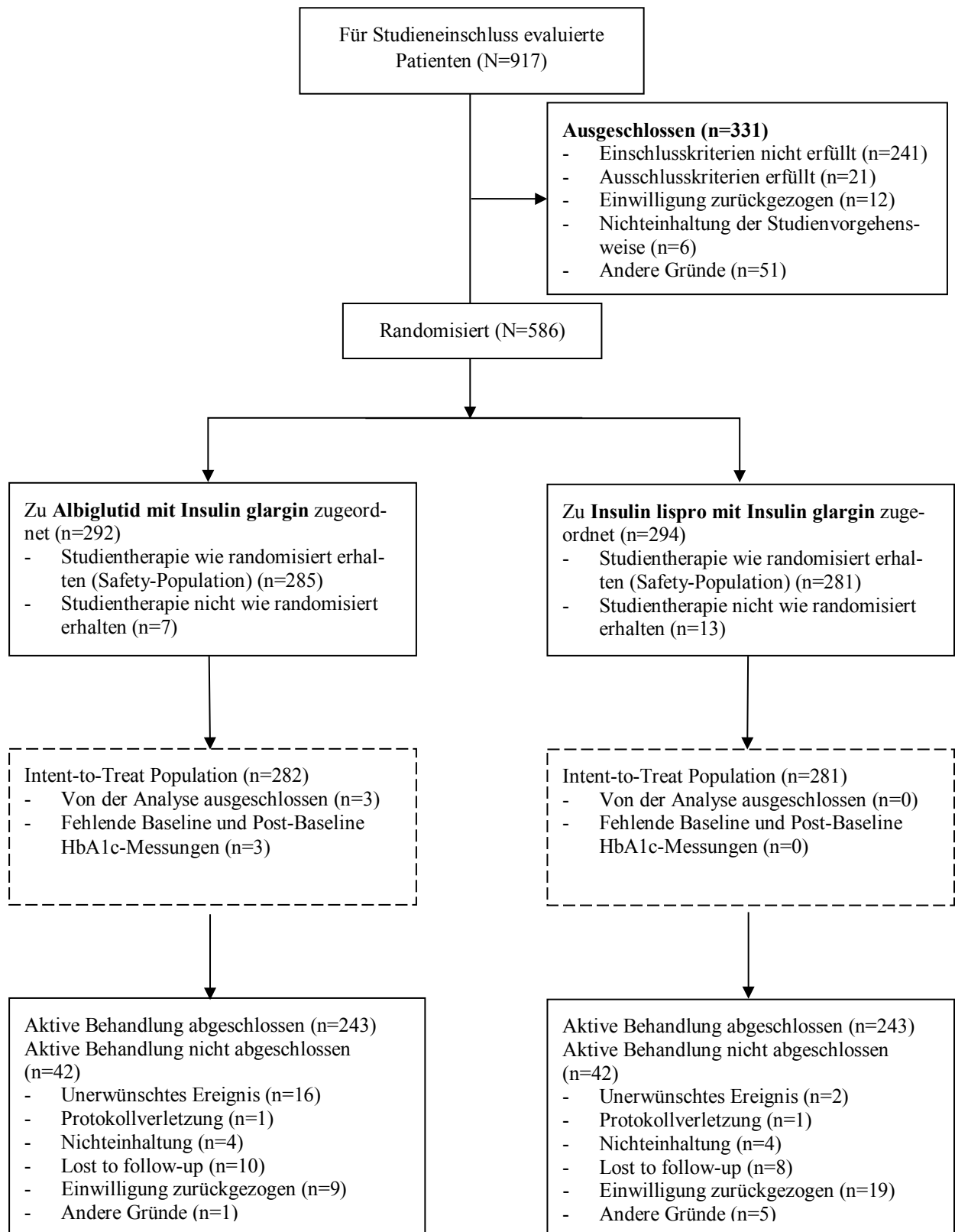


Abbildung 4-24: Patientenflussdiagramm GLP108486 / HARMONY 6 (Woche 52)

Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP114179 / HARMONY 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid im Vergleich zu Liraglutid bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.</p> <p>Primäres Ziel: Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 32.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,0% als Behandlungsziel – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5% als Behandlungsziel – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppen-Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1 (Albiglutid : Liraglutid)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Protokoll wurde am 22. März 2010 fertiggestellt. Es wurden keine Änderungen am finalen Protokoll vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupt-Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer und Frauen (nicht schwanger oder stillend) ≥18Jahre mit bestehender Diagnose eines Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle während ihrem aktuellen Behandlung mit Metformin, TZD, SH oder jeglicher Kombination dieser oralen Antidiabetika unzureichend war – HbA1c zwischen 7,0% und 10,0% (einschließlich), (Visite 5 / Woche -1) – Nüchtern- C-Peptid ≥0,8ng/ml (≥0,26nmol/l) (Ausgangswert) – Kreatinin-Clearance >60ml/min (mit Cockcroft-Gault-Formel bestimmt) (Ausgangswert) – Hämoglobin ≥11g/dl (≥110g/l) für Männer und ≥10g/dl (≥100g/l) für Frauen (Ausgangswert) <p>Haupt-Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anamnese einer Krebserkrankung – Behandelte diabetische Gastroparese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis – Signifikante gastrointestinale Operation – Kürzliche, klinisch relevante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung – Zusätzliche Ausschlusskriterien für Screening- oder Ausgangswerte von Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Amylase, Lipase, oder Nüchtern-Tryglyzeride <p>Erforderliche HbA1c-Werte mussten vor Randomisierung bestätigt sein.</p> <p>Bei Probanden mit erhöhter Amylase mussten die Werte der pankreas-spezifischen Isoenzymfraktionen bestätigt sein, um eine Erhöhung der Lipase auszuschließen.</p> <p>Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Friedricha) >470 Millisekunden an Screening konnten 2 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden; Studieneinschluss war möglich, wenn der Durchschnitt der 3 Werte bei ≤470 Millisekunden liegt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 162 Zentren in 8 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> – USA (121 Zentren) – Australien (9 Zentren) – Peru (7 Zentren) – Philippinen (7 Zentren) – Südkorea (5 Zentren) – Vereinigtes Königreich (5 Zentren) – Israel (4 Zentren) – Spanien (4 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer der folgenden zwei Behandlungsgruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid + Met/SH/TZD Albiglutid einmal pro Woche (Woche 0 bis Woche 6 post-Randomisierung: 30 mg, ab Woche 6: Dosisanpassung auf 50 mg) + Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika – Liraglutid + Met/SH/TZD Liraglutid täglich (Woche 0 bis Woche 1 post-Randomisierung: 0,6 mg, Woche 1 bis Woche 2: 1,2 mg, ab Woche 2: 1,8 mg) + Fortsetzung der bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika <ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparats in einem 0,5ml Injektionsvolumen ab. – Liraglutid wurde als handelsübliches Liraglutid mittels eines vorgefüllten Mehrfachdosis-Pens verabreicht. Der Pen gab entweder 0,6 mg, 1,2 mg oder 1,8 mg des Insulins ab. Jeder Fertigpen enthielt eine 3ml-Lösung von Liraglu-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tid (entsprechend 18 mg Liraglutid).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Patienten setzten ihre bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika während der Teilnahme an der Studie fort. Ausnahme: Patienten, die Sufonylharnstoffe (SH) einnahmen, mussten eventuell ihre SH-Dosierung ändern. – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosisanpassung der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid waren nicht erlaubt. DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) oder Thiazolidinedion (Rosiglitazon oder Pioglitazon) waren nicht empfohlen. Nach Beendigung der Notfallmedikation fuhren die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort.
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p>4 Studienphasen: Screening (2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (32 Wochen), Follow-up ohne Studienmedikation (8 Wochen)</p> <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 32 erhoben.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 32 <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,0% als Behandlungsziel – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5% als Behandlungsziel – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Nüchterninsulin – Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen – Zeit bis zur Absetzung der randomisierten Behandlung – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probenahmen – Analyse von Forschungsbiomarkern im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten – Patientenzufriedenheit mit der Diabetesmedikation unter Verwendung des Diabetes Medication Satisfaction (DiabMedSat)-Fragebogen <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie Pankreatitis, Schilddrüsentumore, systemische allergische Reaktionen, kardiovaskuläre Ereignisse, gastrointestinale Ereignisse (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie und Bauchschmerzen) – Immunogenität – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm, körperliche Untersuchung – hypoglykämische Ereignisse <p>Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studiendurchführung.</p> <p>Ein unabhängiges Endpunktkomitee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse.</p> <p>Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden nach Studienbeginn keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>841 Patienten wurden in die 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert an Woche -1 (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja versus Nein) und Alter (<65 und ≥65 Jahre).</p> <p>Unter der Annahme eines erwarteten Behandlungseffekts von 0% und einer Standardabweichung von 1,1%, hatte der Vergleich von Albiglutid mit Liraglutid mindestens 93% Power unter der Verwendung eines 1-seitigen, 2- Stichproben-t -Tests und einem test-weisen Signifikanzniveau von 0,025, bei 320 Patienten pro Behandlungsarm und einer Nichtunterlegenheits-Margin von 0,3.</p> <p>Bei Signifikanz der Nichtunterlegenheits-Hypothese, hatte die Überlegenheits-Hypothese mindestens 88% Power, um die Nullhypothese zu verwerfen, wenn die tatsächliche Überlegenheit von Albiglutid bei 0,275% lag, unter Verwendung eines 2-seitigen, 2-Stichproben-t-Tests und einem test-weisen Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 20% einen Studienabbruch, Loss to follow-up und Hyperglykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 400 Probanden in den Albiglutid- oder Liraglutid-Arm im Verhältnis 1:1 randomisierte.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein), und Alter (<65 versus ≥65 Jahre).
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.
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?	Es handelte sich um eine offene, unverblindete Studie. g) Die Patienten waren nicht verblindet h) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung nicht verblindet i) Die Prüfarzte waren bei der Beurteilung der Zielgrößen nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar, da es sich um eine offene/unverblindete Studie handelte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von primären und sekundären Zielen implementiert, welche das nominelle Signifikanzniveau von 0,05 der Studie einhielt. (FPG: Nüchternblutzucker).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[HbA1c change from baseline at Week 32 with LOCF on ITT, albiglutide versus liraglutide, noninferiority test] --> B[HbA1c change from Baseline at Week 32 with LOCF on ITT, albiglutide versus liraglutide, superiority test] A --> C[FPG change from Baseline at Week 32 with LOCF on ITT, albiglutide versus liraglutide, superiority test] </pre> </div> <p>Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt (ausführliche Beschreibung im statistischen Analyseplan, Abschnitt 12.1.1).</p> <p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HbA_{1c} Veränderung zum Ausgangswert an Woche 32 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein) und Alterskategorie (<65 versus ≥65 Jahre) als Einflussgrößen und HbA_{1c}-Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate. Weitere Explorative Analysen beinhalteten zusätzliche Kovariate wie Body Mass Index-Ausgangswert und Diabetesdauer.</p> <p>Die Testsequenz wurde auf den primären Endpunkt HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 32 sowie den sekundären Endpunkt Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 32 angewandt.</p> <p>Der erste Test prüfte die Analyse des primären Zielkriteriums HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 32 auf Nichtunterlegenheit von Albiglutid versus Liraglutid. Der Vergleich wurde schließend unter Verwendung eines 1-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,025 bewertet. Bei tatsächlicher Signifikanz wurden stufenweise Tests weiterer Hypothesen durchgeführt. Wurde statistische Signifikanz nicht erreicht, wurden keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Falls der erste Test statistisch signifikant war, wurden die beiden nächsten Tests - die Analyse des primären Zielkriteriums HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 32 sowie des sekundären Zielkriteriums Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 32 - auf Überlegenheit von Albiglutid versus Liraglutid unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA_{1c} Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%) – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnische Gruppen: Weiß (Weiß – Kauasisch/Europäischer Herkunft, Weiß - Arabisch/Nordafrikanischer Herkunft), Schwarz (Afroame-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>rikanisch/Afrikanischer Herkunft) und Andere, Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral/südasiatische Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien – Südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) – Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre) – BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²) – Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) – Diabetesdauer (<5 Jahre, 5 bis <10 Jahre, ≥7 Jahre) <p>Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 32 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.</p>
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	<p>d) n=841 (randomisiert) Albiglutid n=422 Liraglutid n=419</p> <p>e) n=812 (behandelt / Safety-Population) Albiglutid n=404 Liraglutid n=408</p> <p>f) n=805 (ITT-Population) Albiglutid n=402 Liraglutid n=403</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-25)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierungsdatum: 05. Mai 2010 Abschlussdatum: 09. September 2011</p> <p>Screening: 2 Wochen Run-in/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: 32 Wochen (zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit) Follow-up ohne Studienmedikation: 8 Wochen</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

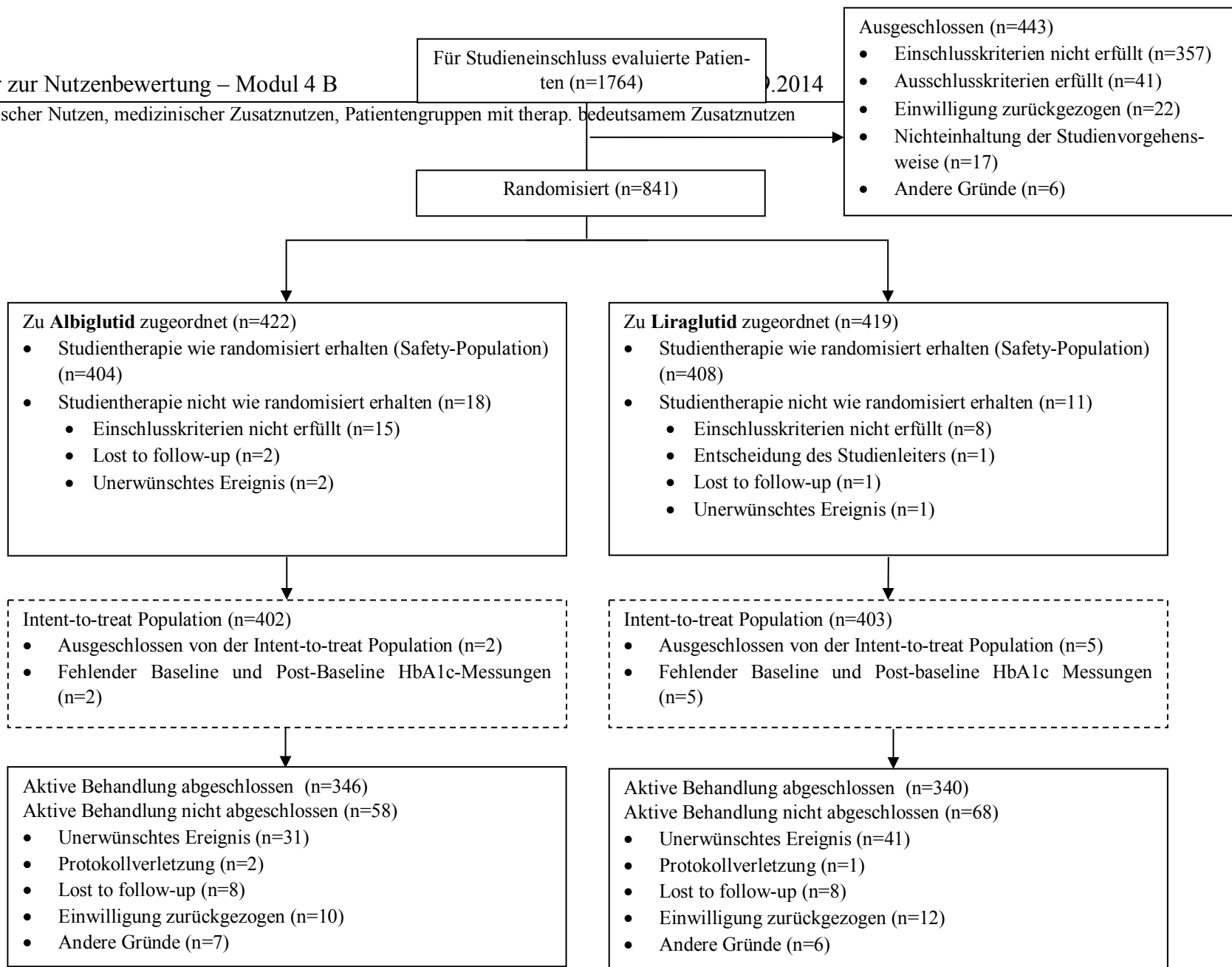


Abbildung 4-25: Patientenflussdiagramm GLP114179 / HARMONY 7 (Woche 32)

Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GLP114130 / HARMONY 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid im Vergleich zu Sitagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion.</p> <p>Primäres Ziel: Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 26.</p> <p>Sekundäre Ziele: (zu definierten Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,0% als Behandlungsziel – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5% als Behandlungsziel – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, Parallelgruppen-Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1 (Albiglutid : Sitagliptin)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll (vom 11. März 2010) wurde nicht geändert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupt-Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer und Frauen (nicht schwanger oder stillend) ≥18Jahre mit bestehendem diagnostiziertem Typ 2 Diabetes, deren Blutzuckerkontrolle während ihrer aktuellen Behandlung mit Ernährung und Bewegung oder ihrer antidiabetischen Therapie mit Metformin, TZD, SH oder jeglicher Kombination dieser oralen Antidiabetika unzureichend war – Nüchtern- C-Peptid ≥0,8ng/ml (≥0,26nmol/l) – Hämoglobin ≥10 g/dl (≥100 g/l) für Männer und ≥9g/dl (≥90g/l) für Frauen – eGFR ≥15ml/min/1,73m² und <90l/min/1,73m² (unter Benutzung der MDRD Formel) – Fähigkeit und Bereitschaft zur Einverständniserklärung – Fähigkeit und Bereitschaft, den Blutzucker mit Blutzuckermessgerät zuhause zu kontrollieren – BMI ≥20 mg/m² und ≤45kg/m² – Keine schwere Krankheit oder Schwäche, die eine aktive Teilnahme verhinderten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Laborwerte innerhalb vorgegebener Bereiche <p><u>Haupt-Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Probanden mit Krebserkrankung (außer Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut) die nicht mindestens 3 Jahre vor dem Screening in voller Remission war – Behandelte diabetische Gastroparese – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis – Signifikante gastrointestinale Operation – Kürzliche, klinisch relevante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung – Hämoglobinopathie – Bekannte Allergien gegen oder Kontraindikationen zu GLP-1R-Agonisten, Insulin, Bäckerhefe, anderen Bestandteilen von Albiglutid oder anderen Studienmedikationen – Positiver Drogentest (Urin) – Schwangerschaft (für weibliche Patienten) – Erhalt eines anderen Prüfpräparats oder Sitagliptin innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor dem Screening, je nachdem, was länger war – Früherer Erhalt einer antidiabetischen Prüfsubstanz in den 3 Monaten vor der Randomisierung – Erhalt von Albiglutid in früheren Studien – Gegenwärtige Anwendung jeglicher GLP-1R Agonisten – Medulläres Karzinom oder multiple endokrine Neoplasie Typ 2 in der (Familien-)Vorgeschichte – Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) um mehr als das 2,5-fache des Normalwertes erhöht <p><u>Außerdem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Falls bei einem Proband der Lipasewert oberhalb des Normbereiches lag und der Proband asymptomatisch war und keine Pankreatitis in der Vorgeschichte hatte, konnte der Proband zu einer Behandlung randomisiert werden – Falls der Amylasewert oberhalb des Normbereiches lag und die Lipase unterhalb, dann wurde eine Isoenzymanalyse durchgeführt. Falls die Analyse bestätigte, dass die pankreatische Isoenzymfraktion nicht der Grund für die Erhöhung war, konnte der Patient in der Studie bleiben – HbA1c zwischen 7,0% und 10,0% (einschließlich), (Visite 5 / Woche -1) – Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Fridericia) >470 Millisekunden an Screening, wurden 2 weitere EKG-Messungen während der Run-in/Stabilisations-Phase durchgeführt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 134 Zentren in 15 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> – USA (73 Zentren)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		<ul style="list-style-type: none"> – Südafrika (11 Zentren) – Indien (10 Zentren) – Peru (7 Zentren) – Philippinen (5 Zentren) – Südkorea (5 Zentren) – Australien (4 Zentren) – Brasilien (4 Zentren) – Kolumbien (3 Zentren) – Spanien (3 Zentren) – Israel (2 Zentren) – Taiwan (2 Zentren) – Vereinigtes Königreich (2 Zentren) – Deutschland (1 Zentrum) – Russland (1 Zentrum) 										
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer der folgenden zwei Behandlungsgruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>Albiglutid + Met/SH/TZD</u> Albiglutid 30 mg (bei Bedarf Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post-Randomisierung) einmal pro Woche + Sitagliptin Placebo – <u>Sitagliptin + Met/SH/TZD</u> Sitagliptin 25 mg, 50 mg oder 100 mg (Dosis in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nierenfunktionsstörung) + Albiglutid Placebo <ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid wurden mittels eines Injektors selbstständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparates in einem 0,5ml Injektionsvolumen ab. – Sitagliptin wurde in handelsüblichen 25 mg-, 50 mg- und 100 mg-Tabletten verabreicht und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nierenfunktionsstörung des Patienten dosiert: <table border="1" data-bbox="740 1422 1385 1724" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">eGFR</th> <th style="text-align: left;">Sitagliptin Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>89ml/min/1,73m²</td> <td>100 mg täglich</td> </tr> <tr> <td>≥50ml/min/1,73m² bis 89ml/min/1,73m²</td> <td>100 mg täglich</td> </tr> <tr> <td>≥30ml/min/1,73m² bis <50ml/min/1,73m²</td> <td>50 mg täglich</td> </tr> <tr> <td><30ml/min/1,73m²</td> <td>25 mg täglich</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> – Die Patienten setzten ihre bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika wie Met, SH und/oder TZD während der Teilnahme an der Studie fort, es sei denn sie erfüllten ein Kriterium der Dosisanpassung, basierend auf HbA_{1c}, eGFR oder beidem. Patienten mit Met bei einem eGFR <60ml/min wurden aufgrund der Kontraindikation ausgewaschen. – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefi- 	eGFR	Sitagliptin Dosis	>89ml/min/1,73m ²	100 mg täglich	≥50ml/min/1,73m ² bis 89ml/min/1,73m ²	100 mg täglich	≥30ml/min/1,73m ² bis <50ml/min/1,73m ²	50 mg täglich	<30ml/min/1,73m ²	25 mg täglich
eGFR	Sitagliptin Dosis											
>89ml/min/1,73m ²	100 mg täglich											
≥50ml/min/1,73m ² bis 89ml/min/1,73m ²	100 mg täglich											
≥30ml/min/1,73m ² bis <50ml/min/1,73m ²	50 mg täglich											
<30ml/min/1,73m ²	25 mg täglich											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nierten Kriterien erfolgte Dosistitration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (Insulin oder andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid waren nicht erlaubt. Thiazolidinedione (Rosiglitazon oder Pioglitazon) waren nicht empfohlen. Nach Beendigung der Notfallmedikation führen die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p>4 Studienphasen: Screening (ca. 2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (26 Wochen + 26 Wochen), Follow-up ohne Studienmedikation (8 Wochen)</p> <p>Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 26 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 26 Wochen verblindet weitergeführt. Danach (Woche 52) erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><u>Primäres Ziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 26 <p><u>Sekundäre Ziele: (zu definierten Zeitpunkten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,0% als Behandlungsziel – Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <6,5% als Behandlungsziel – Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert – Populationspharmakokinetik von Albiglutid und die Wirkung der Plasmakonzentrationen von Albiglutid auf die Blutzuckerkontrolle (Populations-Pharmakokinetik/-Dynamik) <p><u>Explorative Ziele: (zu definierten Zeitpunkten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Nüchterninsulin – Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen – Zeit bis zur Absetzung der randomisierten Behandlung – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probenahmen – Biomarker Probeentnahmen für zukünftige Analysen im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten – Patientenberichtete Klassifizierung und Bewertung des Gesundheitsstatus mit Hilfe des EQ-5D Fragebogens – Änderung der eGFR im zeitlichen Verlauf <p><u>Sicherheit (zu definierten Zeitpunkten)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie Pankreatitis, Schilddrüsentumore, systemische allergische Reaktionen, gastrointestinale Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, diabetische Retinopathie und Leberereignisse – Hypoglykämische Ereignisse – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen, EKG und körperliche Untersuchungen – Immunogenität <p>Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studiendurchführung.</p> <p>Ein unabhängiges Endpunktkomitee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse.</p> <p>Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden nach Studienbeginn keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 500 Patienten wurden in die 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach Schweregrad der Nierenfunktionsstörung (leicht, mittel, schwer), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein) und Alter (<65 und ≥65 Jahre).</p> <p>Unter der Annahme eines erwarteten Behandlungseffekts von 0% und einer Standardabweichung von 1,2%, hatte der Vergleich von Albiglutid mit Sitagliptin mindestens 91% Power, unter Verwendung eines 1-seitigen, 2- Stichproben-t -Tests und einem test-weisen Signifikanzniveau von 0,025, bei 200 Patienten pro Behandlungsarm und einer Nichtunterlegenheits-Margin von 0,4.</p> <p>Bei Signifikanz der Nichtunterlegenheitshypothese hatte die Überlegenheitshypothese mindestens 90% Power, um die Nullhypothese zu verwerfen, wenn die tatsächliche Überlegenheit von Albiglutid bei 0,35% lag, unter Verwendung eines 2-seitigen, 2-Stichproben-t-Tests und einem test-weisen Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die Power wurde mit der Power Analysis and Sample Size Software [Hintze, 2008] berechnet.</p> <p>Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 20% einen Studienabbruch, Loss to follow-up und Hyperglykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 250 Probanden in jeweils den Albiglutid- oder Sitagliptin-Arm im Verhältnis 1:1 randomisierte.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studien-	Das primäre Zielkriterium und Sicherheitszielkriterien wurden an Woche 26 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 26 Wochen verblindet fortgesetzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	abbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Schweregrad der Nierenfunktionsstörung (leicht, mittel, schwer), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein) und Alter (<65 und ≥65Jahre)
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.
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?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch die Patienten waren verblindet. a) Die Patienten waren verblindet. b) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbstständigen Verabreichung verblindet. c) Die Prüfarzte, die die Beurteilung der Zielgrößen vornahmen, waren verblindet Die Verblindung wurde durch Randomisierung und identisches Aussehen der Verum- und Placebo-Interventionen erreicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> – Albiglutid wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert. Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder Albiglutid oder Placebo. – Sitagliptin (100 mg-Tablette) war weiß überzogen, rund und bikonvex. Die entsprechende Placebo-Tablette (100 mg-Tablette) war rund, bikonvex, weiß und mit einem Film überzogen, so dass sie identisch aussah. – Sitagliptin (25 mg- und 50 mg-Tablette) war verkapselt. Die schwedisch orangenen Hartgelatine kapseln waren mit mikrokristalliner Cellulose, einem weißen bis cremefarbenen Pulver, gefüllt. Die entsprechenden Placebo-Tabletten (25 mg- und 50 mg-Tablette) sahen identisch aus.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests des primären und entscheidenden sekundären Zielen implementiert, welche das nominelle Signifikanzniveau von 0,05 der Studie einhielt.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[HbA1c change from baseline at Week 26 with LOCF on ITT, albiglutide versus sitagliptin, non-inferiority test] --> B[HbA1c change from baseline at Week 26 with LOCF on ITT, albiglutide versus sitagliptin, superiority test] A --> C[FPG change from baseline at Week 26 with LOCF on ITT, albiglutide versus sitagliptin, superiority test] </pre> </div> <p>Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt (ausführliche Beschreibung im statistischen Analyseplan, ab Abschnitt 12.1.1). Der primäre Wirksamkeitse-ndpunkt HbA1c Veränderung zum Ausgangswert an Woche 26 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, Nierenfunktionsstörung (leicht, mittel, schwer), vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein), Alterskategorie (<65 Jahre, ≥65 Jahre) als Einflussgrößen und HbA1c Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate.</p> <p>Die Testsequenz wurde auf den primären Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 26 sowie den sekundären Endpunkt Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 26 angewandt.</p> <p>Der erste Test prüfte die Analyse des primären Zielkriteriums HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 26 auf Nichtunterlegenheit von Albiglutid versus Sitagliptin. Der Vergleich wurde schließend unter Verwendung eines 1-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,025 bewertet. Bei tatsächlicher Signifikanz des Nichtunterlegenheitstests wurde in einer weiteren Stufe Überlegenheit getestet. Wurde statistische Signifikanz nicht erreicht, wurden keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Falls der erste Test statistisch signifikant war, wurden die beiden nächsten Tests - die Analyse des primären Zielkriteriums HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert an Woche 26 sowie des sekundären Zielkriteriums Veränderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert an Woche 26 - auf Überlegenheit von Albiglutid versus Sitagliptin unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Bei allen anderen Analysen der sekundären Ziele wurde keine multiple Testprozedur angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditäts-Maß für diese Studienpopulation wur-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		de auf einem nominellen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Alle anderen sekundären und explorativen Endpunkte, die nicht für formale statistische Test qualifizierten, wurden analysiert und die Ergebnisse wurden mit Konfidenzintervallen und nominalen p-Werten dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA1c Ausgangswert (<8,0%, ≥8,0%) – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnische Gruppen (weiß, schwarz und andere Nicht-Weiß) – Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) – Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre) – BMI Ausgangswert (<25 kg/m², ≥25 bis <30 kg/m², ≥30 bis <35 kg/m², ≥35 kg/m²) – Region (USA, Asien, andere) – Diabetesdauer (<7 Jahre, 7 bis 13 Jahre, >13 Jahre) – Schweregrad der Nierenfunktionsstörung (leicht (eGFR ≥60 bis ≤89ml/min), mittel (eGFR ≥30 bis ≤59ml/min), schwer (eGFR ≥15 bis ≤29ml/min)) <p>Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 26 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.</p>
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	<p>g) n=507 (randomisiert) Albiglutid n=254 Sitagliptin n=253</p> <p>h) n=495 (behandelt / Safety-Population) Albiglutid n=249 Sitagliptin n=246</p> <p>i) n=486 (ITT-Population) Albiglutid n=246 Sitagliptin n=240</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-26)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierungsdatum: 07. Mai 2010 Abschlussdatum: Studienzeit: 30. Mai 2012</p> <p>Screening: ca. 2 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Run-in/Stabilisation: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen (26 Wochen zur Bewertung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von 26 zusätzlichen Wochen verblindeter Behandlung für zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen) Follow-up ohne Studienmedikation: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

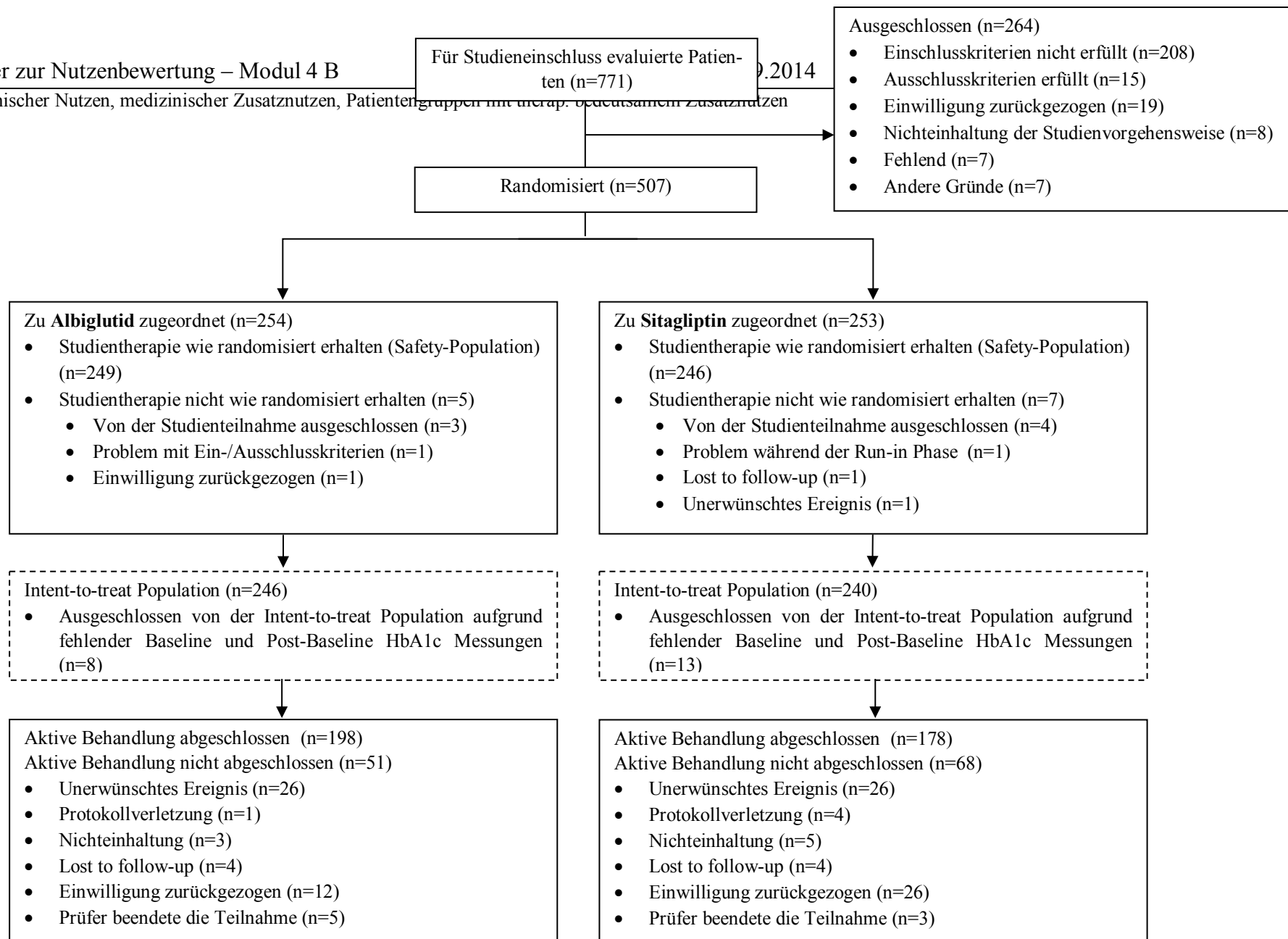


Abbildung 4-26: Patientenflussdiagramm GLP114130 / HARMONY 8 (Woche 52)

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 4-264 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP112753 / HARMONY 3

Studie: HARMONY 3**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 (Clinical Study Report, HARMONY 3/GLP112753; Date of Report: 18-SEP-2012)	HARMONY 3 Report – Jahr 2 (⁹ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)
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 (Clinical Study Report, HARMONY 3/GLP112753; Date of Report: 30-JUL-2013)	HARMONY 3 Report – Jahr 3 (¹⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2013)

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:

HARMONY 3 war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis: 3:3:3:1 auf die vier Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%), Anamnese eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein) sowie Alter (<65 versus ≥65 Jahre).

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequenzierten festen Randomisierungsplans.

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:

Die Zuweisung erfolgte zentral, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).

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:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Verblindung des sich selbst behandelnden Patienten wurde durch identisches Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Verblindung des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Bei HARMONY 3 handelte sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt zudem ein objektives Kriterium dar.

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:

Für den Endpunkt ‚Gesamtmortalität‘ kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zudem stellt die Feststellung des Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1

Endpunkt: Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung eines Ereignisses geschah demzufolge verblindet. Die Klassifizierung der zerebralen Morbidität erfolgte standardisiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Organklassensystem für Erkrankungen des Nervensystems.

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:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt wurde anhand des MedDRA Organklassensystem für Erkrankungen des Nervensystems klassifiziert. Da die nicht-tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse ausgewertet wurden, kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung eines Ereignisses geschah demzufolge verblindet. Die Klassifizierung der kardialen Morbidität erfolgte standardisiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Organklassensystem für Herzerkrankungen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt wurde anhand des MedDRA Organklassensystem für Herzerkrankungen klassifiziert. Da die nicht-tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse ausgewertet wurden, kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt ‚Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]‘ (major adverse cardiac events) wurde durch ein unabhängiges, zentrales Komitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert.

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:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüfarzt wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt ‚Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]‘ wurde durch ein unabhängiges, zentrales Komitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert.

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:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüfarzt wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt ‚Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]‘ wurde durch ein unabhängiges, zentrales Komitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert.

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:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüfarzt wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt ‚Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]‘ wurde durch ein unabhängiges, zentrales Komitee, wie in der Satzung des Komitees dargestellt, verblindet adjudiziert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Zusätzlich zur Erhebung durch den Prüferarzt wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges, zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkte: Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung eines Ereignisses geschah demzufolge verblindet. Die Klassifizierung einer Nierenfunktionsstörung erfolgte standardisiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Organklassensystem für Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

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 nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ‚Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der Endpunkt wurde anhand des MedDRA Organklassensystem für Erkrankungen der Nieren und Harnwege klassifiziert. Da die nicht-tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse ausgewertet wurden, kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert ist als niedrig einzustufen. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <6,5%**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <6,5%‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population (LOCF), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,0%**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0%‘ ist als niedrig einzustufen. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population (LOCF), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,5%

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüffärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,5%‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population (LOCF), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Therapieabbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Außerdem stellen Therapieabbrüche ein objektives Kriterium dar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Therapieabbrüche‘ wird als niedrig bewertet. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Außerdem stellen Therapieabbrüche ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Gewichtsveränderung vom Ausgangswert**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erhebbaren Parameter dar.

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 nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erheblichen Parameter dar. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hyperglykämie-Notfälle [n, %]

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c- und Nüchternblutzucker-Wert, die als Kriterien zur Definition eines Hyperglykämie-Notfalls herangezogen wurden, stellen außerdem objektive Laborparameter dar, die im zentralen Labor verblindet gemessen wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hyperglykämie-Notfälle [n, %]‘ wird als niedrig bewertet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c- und Nüchternblutzucker-Wert, die als Kriterien zur Definition eines Hyperglykämie-Notfalls herangezogen wurden, stellen außerdem objektive Laborparameter dar, die im zentralen Labor verblindet gemessen wurden. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien schwer**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien schwer‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Es ergibt sich außerdem aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 70 mg/dl‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Patienten waren in der Studie aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤ 54 mg/dl‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Patienten waren in der Studie aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 70 mg/dl‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Patienten waren in der Studie aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüferarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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 nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤ 54 mg/dl‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Patienten waren in der Studie aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann außerdem von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

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:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann außerdem von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 'Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse' wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das ebenfalls verblindet war.

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:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Pankreatitis wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee verblindet beurteilt. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Pankreatitis‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-265 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP112756 / HARMONY 2

Studie: HARMONY 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 (Clinical Study Report, HARMONY 2/ GLP112756; Date of Report: 04-OCT-2012)	HARMONY 2 Report – Jahr 2 (⁶⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)
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 –Year 3 Report (Clinical Study Report, HARMONY 2/ GLP112756; Date of Report: 10-JUN-2013)	HARMONY 2 Report – Jahr 3 (⁶² GlaxoSmithKline (GSK) 2013)

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:

HARMONY 2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%), Anamnese eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein) sowie Alter (<65 versus ≥65 Jahre).

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.

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:

Die Zuweisung erfolgte zentral, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).

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:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Verblindung des sich selbst behandelnden Patienten wurde durch identisches Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Verblindung des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS) sowie durch das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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:

Bei HARMONY2 handelte es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 52)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 52)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt zudem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse der HbA1c-Veränderung erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 52)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 52)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt zudem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse der HbA1c-Veränderung erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 52)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfer als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erhebbaren Parameter dar.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 52)‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Es ergibt sich außerdem aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist insbesondere bei schweren Hypoglykämien von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte zudem die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann außerdem von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

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:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Zusätzlich kann bei schwerwiegenden Ereignissen von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‘Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse’ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 'Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse' wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das ebenfalls verblindet war.

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:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Pankreatitis wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee verblindet beurteilt. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Pankreatitis‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Tabelle 4-266 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP112754 / HARMONY 4

Studie: HARMONY 4

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (Clinical Study Report, HARMONY 4/ GLP112754; Date of Report: 17-Sep-2012)	HARMONY 4 Report – Jahr 2 (⁵⁹ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)
A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus – Year 3 Report (Clinical Study Report, HARMONY 4/ GLP112754; Date of Report: 24-Jul-2013)	HARMONY 4 Report – Jahr 3 (⁶¹ GlaxoSmithKline (GSK) 2013)
A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (Protocol Amendment Number: 01 Effective Date: 06-AUG-2009)	HARMONY 4 Protokolländerung 01 (⁸⁶ GlaxoSmithKline (GSK) 2009)

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:

HARMONY 4 war eine randomisierte, offene, Parallelgruppenstudie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%), Anamnese eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein), Alter (<65 versus ≥65 Jahre) sowie aktuelle antidiabetische Therapie (Metformin allein versus Metformin plus Sulfonylharnstoff).

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**

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

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.

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:

Die Zuweisung erfolgte zentral, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).

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:

Es handelte sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Bei HARMONY 4 handelte es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Im Studienbericht und Protokoll sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Die Studie wurde offen durchgeführt. Aufgrund des unterschiedlichen Aussehens der beiden Studienmedikationen einschließlich des zur jeweiligen Applikation vorgesehenen Pens, der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten und –zeiten sowie der unterschiedlichen Wirkspiegel und der Möglichkeit der Auftitrierung wäre eine Verblindung nur erschwert möglich gewesen. Patienten und Behandler waren nicht verblindet, jedoch gab es eine Reihe von Maßnahmen, die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme zu reduzieren und die Erhebung der Endpunkte zu objektivieren oder zu verblinden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aus diesem Grund als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 52)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüffärzte und Studienpersonal waren bei der Blutabnahme nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 52)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfer und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auszuschließen. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen somit keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 52)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüffärzte und Studienpersonal waren bei der Blutabnahme nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 52)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüffärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auszuschließen. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen somit keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 52)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 52)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfarzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts zu vernachlässigen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit (DTSQs) (Woche 52)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüferärzte, Studienpersonal sowie die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Therapiezufriedenheit (DTSQs) (Woche 52)‘ wird als hoch bewertet. Sowohl Prüferärzte, Studienpersonal als auch die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population (fehlende Daten wurden nicht imputiert). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung scheint eine Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Nicht in allen Fällen lag ein bestätigender Blutzuckerwert vor. Bei den schweren hypoglykämien ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition), dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig („schwer“ und „symptomatisch, bestätigte“) **hoch** („alle“)

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien werden für 3 verschiedene Kategorien (,alle‘, ,schwere‘ und ,symptomatisch, bestätigte‘ Hypoglykämien) berichtet, die sich gegenseitig nicht ausschließen. Das Verzerrungspotenzial für die Kategorien ,Hypoglykämie schwer‘ und ,Hypoglykämie symptomatisch, bestätigt‘ ist als niedrig einzustufen. Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Es ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse schwerwiegende Ereignisse im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Das Verzerrungspotenzial für die Kategorie ,Hypoglykämien alle‘ kann möglicherweise hoch sein. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Nicht in allen Fällen lag jedoch ein bestätigender Blutzuckerwert vor, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Einschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. In Phase III Studien ist jedoch erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%) und der Endpunkt scheint also von Prüfern insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Allerdings ist in Phase III Studien erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%). Der Endpunkt scheint also von Prüfern insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden mit einem daher insgesamt geringen Potenzial für Verzerrung.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann außerdem von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich ist. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stellen ein objektives Kriterium dar. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird jedoch trotzdem mit hoch bewertet, da anzunehmen ist, dass Arzt und/oder Patient bei einem unerwünschten Ereignis eine Prüfsubstanz eher absetzt als ein etabliertes Medikament. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt, der auf einer subjektiven Beurteilung der Injektionsstelle beruht, möglich scheint.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden jedoch zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden jedoch zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Pankreatitis‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-267 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP108486 / HARMONY 6

Studie: HARMONY 6

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 (Clinical Study Report, HARMONY 6/ GLP108486; Date of Report: 12-JUL-2012)	HARMONY 6 Report (⁶⁶ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)
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 (Protocol Amendment Number: 01 Effective Date: 12-AUG-2009)	HARMONY 6 – Protokolländerung 01 (⁸⁷ GlaxoSmithKline (GSK) 2009)

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:

HARMONY 6 war eine randomisierte, offene, Parallelgruppenstudie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien HbA1c (<8,5% versus ≥8,5%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein) sowie aktuelle orale antidiabetische Therapie (Metformin ohne TZD, TZD ohne Metformin, TZD plus Metformin, weder TZD noch Metformin).

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.

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:

Die Zuweisung erfolgte zentral, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).

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:

Es handelte sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.

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 neinAngaben 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:

Bei HARMONY 6 handelte es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Im Studienbericht und Protokoll sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, sind nicht vorhanden. Die Studie wurde offen durchgeführt. Aufgrund des unterschiedlichen Aussehens der beiden Studienmedikationen einschließlich des zur jeweiligen Applikation vorgesehenen Pens, der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten und –zeiten sowie der unterschiedlichen Wirkspiegel und der Möglichkeit der Auftitrierung wäre eine Verblindung nur erschwert möglich gewesen. Patienten und Behandler waren nicht verblindet, jedoch gab es eine Reihe von Maßnahmen, die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme zu reduzieren und die Erhebung der Endpunkte zu objektivieren oder zu verblinden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aus diesem Grund als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 26)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüferärzte und Studienpersonal waren bei der Blutabnahme nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 26)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfer und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 26)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüfer und Studienpersonal waren bei der Blutabnahme nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 26)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüffärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 26)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüffärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 26)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüffärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts zu vernachlässigen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit (Diab-MedSat) (Woche 26)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüffärzte, Studienpersonal sowie die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Therapiezufriedenheit (DTSQs) (Woche 26)‘ wird als hoch bewertet. Sowohl Prüffärzte, Studienpersonal als auch die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population (fehlende Daten wurden nicht imputiert). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung scheint eine Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Nicht in allen Fällen lag ein bestätigender Blutzuckerwert vor. Bei den schweren hypoglykämien ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition), dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig (,schwer‘ und ,symptomatisch, bestätigte‘) **hoch** (,alle‘)

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien werden für 3 verschiedene Kategorien (,alle‘, ,schwere‘ und ,symptomatisch, bestätigte‘ Hypoglykämien) berichtet, die sich gegenseitig nicht ausschließen. Das Verzerrungspotenzial für die Kategorien ,Hypoglykämie schwer‘ und ,Hypoglykämie symptomatisch, bestätigt‘ ist als niedrig einzustufen. Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Es ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse schwerwiegende Ereignisse im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Das Verzerrungspotenzial für die Kategorie ,Hypoglykämien alle‘ kann möglicherweise hoch sein. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Nicht in allen Fällen lag jedoch ein bestätigender Blutzuckerwert vor, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Einschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. In Phase III Studien ist jedoch erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%) und der Endpunkt scheint also von Prüfern insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Allerdings ist in Phase III Studien erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%). Der Endpunkt scheint also von Prüfern insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden mit einem daher insgesamt geringen Potenzial für Verzerrung.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann jedoch von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

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:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann jedoch von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich ist. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stellen ein objektives Kriterium dar. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird jedoch trotzdem mit hoch bewertet, da anzunehmen ist, dass Arzt und/oder Patient bei einem unerwünschten Ereignis eine Prüfsubstanz eher absetzt als ein etabliertes Medikament. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt, der auf einer subjektiven Beurteilung der Injektionsstelle beruht, möglich scheint.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden jedoch zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden jedoch zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Pankreatitis‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-268 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP114179 / HARMONY 7

Studie: HARMONY 7

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (Clinical Study Report, HARMONY 7/ GLP114179; Date of Report: 11-JUL-2012)	HARMONY 7 – Report (⁷⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)
A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (Clinical Protocol, Effective Date: 22-MAR-2010)	HARMONY 7 – Protokoll (⁸⁸ GlaxoSmithKline (GSK) 2010)

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:

HARMONY 7 war eine randomisierte, offene, Parallelgruppenstudie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien HbA1c (<8,0% versus ≥8,0%), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein) und Alter (<65 versus ≥65 Jahre)

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.

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:

Die Zuweisung erfolgte zentral, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).

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:

Es handelte sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.

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:

Bei HARMONY 7 handelte es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Im Studienbericht und Protokoll sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Die Studie wurde offen durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten und -zeiten, der unterschiedlichen Wirkspiegel, sowie der Auftitrierung wäre eine Verblindung nur erschwert möglich gewesen. Patienten und Behandler waren nicht verblindet, jedoch gab es eine Reihe von Maßnahmen, die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme zu reduzieren und die Erhebung der Endpunkte zu objektivieren oder zu verblinden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aus diesem Grund als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 32)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüffärzte und Studienpersonal waren bei der Blutabnahme nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den primären Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Woche 32)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfmärkte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieser Endpunkte auszuschließen.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen somit keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 32)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüfmärkte und Studienpersonal waren bei der Blutabnahme nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 32)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüffärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Der HbA1c-Wert stellt jedoch einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieser Endpunkte auszuschließen. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen somit keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 32)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüffärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert (Woche 32)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfarzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt jedoch einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts zu vernachlässigen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Therapiezufriedenheit (Diab-MedSat) (Woche 32)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Prüfarzte, Studienpersonal sowie die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren nicht verblindet.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Therapiezufriedenheit (DTSQs) (Woche 32)‘ wird als hoch bewertet. Sowohl Prüfarzte, Studienpersonal als auch die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Somit ist eine subjektive Einflussnahme auf die Erhebung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population (fehlende Daten wurden nicht imputiert). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung scheint eine Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Nicht in allen Fällen lag ein bestätigender Blutzuckerwert vor. Bei den schweren Hypoglykämien ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition), dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig (,schwer‘ und ,symptomatisch, bestätigte‘) **hoch** (,alle‘)

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien werden für 3 verschiedene Kategorien (,alle‘, ,schwere‘ und ,symptomatisch, bestätigte‘ Hypoglykämien) berichtet, die sich gegenseitig nicht ausschließen. Das Verzerrungspotenzial für die Kategorien ,Hypoglykämie schwer‘ und ,Hypoglykämie symptomatisch, bestätigt‘ ist als niedrig einzustufen. Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Es ergibt sich allerdings aus der Operationalisierung (und ADA Definition) der schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse schwerwiegende Ereignisse im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien.

Das Verzerrungspotenzial für die Kategorie ,Hypoglykämien alle‘ kann möglicherweise hoch sein. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen und eine bestätigende Blutzuckermessung durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren. Nicht in allen Fällen lag jedoch ein bestätigender Blutzuckerwert vor, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Einschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. In Phase III Studien ist jedoch erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%) und der Endpunkt scheint also von Prüfarzten insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Allerdings ist in Phase III Studien erfahrungsgemäß die Anzahl der Patienten, die über den Verlauf einer längeren Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten, sowieso sehr hoch (>80%). Der Endpunkt scheint also von Prüfern insgesamt sehr vollständig berichtet zu werden mit einem daher insgesamt geringen Potenzial für Verzerrung.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann außerdem von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet.

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:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich scheint. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stellen ein objektives Kriterium dar. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird jedoch trotzdem mit hoch bewertet, da anzunehmen ist, dass Arzt und/oder Patient bei einem unerwünschten Ereignis eine Prüfsubstanz eher absetzt als ein etabliertes Medikament.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet, so dass aus diesem Grund eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt möglich scheint. Reaktionen an der Injektionsstelle beruhen auf einer subjektiven Beurteilung.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Endpunkt: Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Studie mit offenem Design. Patienten und Behandelnde waren nicht verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden zusätzlich von einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das verblindet war.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Pankreatitis‘ wird deshalb in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1

Tabelle 4-269 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLP114130 / HARMONY 8

Studie: HARMONY 8**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 (Clinical Study Report, HARMONY 8/ GLP114130; Date of Report: 26-NOV-2012)	HARMONY 8 Report (⁷³ GlaxoSmithKline (GSK) 2012)

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:

HARMONY 8 war eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis: 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien Schweregrad der Nierenfunktionsstörung (leicht, mittel, schwer), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja versus Nein) und Alter (<65 und ≥65 Jahre)

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung erfolgte zentral, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren bis zu Woche 26, dem Zeitpunkt der Erhebung der Zielkriterien, und darüber hinaus bis zum Studienende nach Woche 52, verblindet. Die Verblindung des sich selbst behandelnden Patienten wurde durch identisches Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüferärzte und Studienpersonal waren bis zu Woche 26, dem Zeitpunkt der Erhebung der Zielkriterien, und darüber hinaus bis zum Studienende nach Woche 52, verblindet. Die Verblindung des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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:

Bei HARMONY 8 handelte es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26‘ ist als niedrig einzustufen. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 26)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚HbA1c-Behandlungsziel <7,0% (Woche 26)‘ ist als niedrig einzustufen. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der HbA1c-Wert stellt außerdem einen objektiven Laborparameter dar, der im zentralen Labor verblindet gemessen wurde. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Gewichtsveränderung vom Ausgangswert bis Woche 26**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erhebbaren Parameter dar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gewichtsveränderung vom Ausgangswert bis Woche 26‘ wird als niedrig eingestuft. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Messung des Körpergewichts stellt außerdem einen objektiv erhebbaren Parameter dar. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (unter Verwendung der LOCF-Methode). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 26)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte, Studienpersonal als auch Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 26)‘ wird als niedrig eingestuft. Prüfarzte, Studienpersonal sowie die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population (fehlende Daten wurden nicht imputiert). Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Der Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten ist nachvollziehbar beschrieben und adäquat. Somit liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Es ergibt sich außerdem aus der Operationalisierung (und ADA Definition) bei den schweren Hypoglykämien, dass die meisten Ereignisse *schwerwiegende Ereignisse* im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen. Für symptomatisch bestätigte Hypoglykämien erfolgte zudem die Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorliegt, auf Basis einer bestätigenden Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Hypoglykämien‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Bei schwerwiegenden Ereignissen kann außerdem von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Zusätzlich kann bei schwerwiegenden Ereignissen von besonders hoher Datenqualität ausgegangen werden, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

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 nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 'Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse' wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.

Endpunkt: Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Pankreatitis-Ereignisse wurden zusätzlich einem unabhängigen Adjudizierungs-Komitee (Pancreatitis Adjudication Committee) beurteilt, das ebenfalls verblindet war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Pankreatitis wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee verblindet beurteilt. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Analyse. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Pankreatitis‘ wird deshalb als niedrig eingestuft. Für Details zu den Definitionen der ITT- und Safety-Populationen siehe 4.3.2.3.2.1.
