

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirzepatid (Mounjaro®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

Zur Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	17
4.2.3 Informationsbeschaffung	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	43
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	56

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	66
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	66
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	66
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	67
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	68
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	68
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	68
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	68
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	69
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	69
4.6	Referenzliste.....	70
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	72
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	77
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	78
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	107

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	11
Tabelle 4-2: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Tirzepatid	15
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	18
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	55
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	55
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	61
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	65
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	65
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	68
Tabelle 4-31 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	78
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	107
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	109

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	konventionelle Insulintherapie (Conventional Insulin Therapy)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
m	männlich
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-model repeated Measure)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten

Abkürzung	Bedeutung
PsycINFO	Psychological Information Database Medical, Psychiatry, Mental Health Disorders
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q.d.	1x täglich
q.wk.	1x wöchentlich
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
s.c.	subkutan (subcutaneous)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff (Sulphonylurea)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t.i.d.	3x täglich
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
w	weiblich
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier (Modul 4B) soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*) bestimmt werden, und zwar bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*).

Gemäß G-BA-Beratung wird das hier betrachtete Anwendungsgebiet unterteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].

Aus dieser Unterteilung des Anwendungsgebiets ergeben sich zwei Fragestellungen:

- Fragestellung b1: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*). Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur ZVT „Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid“ (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).
- Fragestellung b2: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*). Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur ZVT „Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid“ (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien

Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (Endpunkte).

Datenquellen

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um RCT zu identifizieren, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (siehe unten). Die Selektion der identifizierten Treffer wurde von zwei unabhängig voneinander agierenden Reviewern vorgenommen.

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) nach relevanten Studien recherchiert. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache wurden bei den Recherchen nicht vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden die in Tabelle 4-1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium			Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	b1	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	A1: andere Patientenpopulation als E1.
		b2	Insulin-naive Erwachsene <u>mit</u> T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
		und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln		A2: andere Intervention als E2.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3: b1	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid 	A3: andere Vergleichstherapie als E3.
	b2	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid 	
Endpunkte	E4: mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.		A4: keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.
Studiendesign	E5: randomisierte kontrollierte Studie.		A5: andere Studientypen als E5.
Studiendauer	E6: mindestens 24 Wochen.		A6: weniger als 24 Wochen.
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar.		A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen.
Studienstatus	E8: Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.		A8: Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus			

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte, konnte ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Tirzepatid ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus [2].

Für die Nutzenbewertung von Tirzepatid wurden entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [1] folgende Teilanwendungsgebiete berücksichtigt (siehe Tabelle 4-2):

Tabelle 4-2: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Tirzepatid

Teilanwendungsgebiet gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<p><u>Teilanwendungsgebiet a1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); • Metformin + Sitagliptin, • Metformin + Empagliflozin, • Metformin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet a2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin
<p><u>Teilanwendungsgebiet b1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet b2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet c1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin

Teilanwendungsgebiet gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<p><u>Teilanwendungsgebiet c2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder • Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder • Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet d1:</u> Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p><u>Teilanwendungsgebiet d2:</u> Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p>CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie</p>	

Mit dem vorliegenden Dossier (Modul 4B) soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*) bestimmt werden, und zwar bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*).

Gemäß G-BA-Beratung wird das hier betrachtete Anwendungsgebiet unterteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].

Aus dieser Unterteilung des Anwendungsgebiets ergeben sich zwei Fragestellungen:

- Fragestellung b1: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden

Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*). Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur ZVT „Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid“ (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

- Fragestellung b2: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*). Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur ZVT „Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid“ (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Es konnte für keine der beiden Fragestellungen im Anwendungsgebiet B für Tirzepatid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT [1] eine relevante Studie identifiziert werden.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vorzunehmen, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (siehe Tabelle 4-3) sind wie folgt definiert und begründet:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	b1	A1: andere Patientenpopulation als E1.
		b2	
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation in der Kombination mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln		A2: andere Intervention als E2.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3:	b1	A3: andere Vergleichstherapie als E3.
		b2	
Endpunkte	E4: mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.		A4: keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.
Studiendesign	E5: randomisierte kontrollierte Studie.		A5: andere Studientypen als E5.
Studiendauer	E6: mindestens 24 Wochen.		A6: weniger als 24 Wochen.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar.	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen.
Studienstatus	E8: Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	A8: Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden gemäß Fragestellungen b1 bzw. b2 nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulationen Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne (Teilanwendungsgebiet b1) bzw. mit (Teilanwendungsgebiet b2) manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung umfasste, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus **zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht [1].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Tirzepatid gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA benannte als zVT „Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid“ für das vorliegende Teilanwendungsgebiet b1 bzw. „Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid“ für das vorliegende Teilanwendungsgebiet b2 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [3].

Für das vorliegende Dossier wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und gemäß der bisherigen Praxis des G-BA bei Nutzenbewertungen die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berichten.

Studiendesign

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Unsicherheit. Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar [4]. Im vorliegenden Dossier wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Entsprechend der Vorgabe des G-BA [5] und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [6] wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik oder Ergebnisse liefern, wurden ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für das Dossier zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Für jede Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Syntax und Suchalgorithmen inklusive der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 05.09.2023 durchgeführt.

Zur Auswahl relevanter Studien siehe Tabelle 4-3.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister/Studienergebnisdatenbanken Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Suchportal der WHO, das Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien vorgenommen. Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt, und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suche erfolgte am 05.09.2023, und zwar ohne zeitliche Einschränkung. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine relevante klinische Studie identifiziert wurde, erfolgte keine Suche in den Datenbanken Clinical-Data-Suchportal der EMA und AMIS.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine relevante klinische Studie identifiziert wurde, erfolgte keine Suche auf der Internetseite des G-BA.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract, sofern verfügbar) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-3). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C und Anhang 4-D). Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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

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

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPGK (SURPASS-1)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
I8F-MC-GPGL (SURPASS-2)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Metformin • Semaglutid (1 mg q.wk., s.c.) + Metformin
I8F-MC-GPGH (SURPASS-3)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Metformin +/- SGLT 2-Hemmer • Insulin degludec (zieltitriert, q.d., s.c.) + Metformin +/- SGLT 2-Hemmer
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	ja	ja	abgeschlossen	52-104 Wochen ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid +/- Metformin +/- SU +/- SGLT 2-Hemmer • Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin +/- SU +/- SGLT 2-Hemmer
I8F-MC-GPGI (SURPASS-5)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin • Placebo + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin
I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin • Insulin lispro (zieltitriert, t.i.d., s.c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPHO (SURPASS-AP-Combo)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Metformin +/- SU • Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) + Metformin +/- SU
I8F-MC-GPGA	nein	ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • Teil A: Einzeldosis • Teil B: 4 Wochen • Teil C: 4 Wochen 	<p>Teil A (gesunde Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 0,25 mg • Tirzepatid 0,5 mg • Tirzepatid 1,0 mg • Tirzepatid 2,5 mg • Tirzepatid 5,0 mg • Tirzepatid 8,0 mg • Placebo <p>Teil B (gesunde Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 0,5 mg • Tirzepatid 1,5 mg • Tirzepatid 4,5 mg • Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 8 mg / 10 mg • Placebo • Dulaglutid 1,5 mg q. wk. <p>Teil C (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 5 mg • Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 10 mg / 10 mg • Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg • Tirzepatid 0,5 mg

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
					<ul style="list-style-type: none"> • Placebo
I8F-MC-GPGT	nein	ja	abgeschlossen	28 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 15 mg • Semaglutid 1 mg • Placebo
I8F-JE-GPGC	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg • Tirzepatid 5 mg / 10 mg / 15 mg • Tirzepatid 5 mg • Placebo
I8F-MC-GPGB	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 1 mg • Tirzepatid 5 mg • Tirzepatid 10 mg • Tirzepatid 15 mg • Dulaglutid 1,5 mg • Placebo
I8F-MC-GPGF	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 4 mg / 8 mg / 12 mg • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg • Tirzepatid 2,5 mg / 7,5 mg / 15 mg • Placebo
I8F-JE-GPGO	nein	ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • 4-10 Wochen Washout • 52 Wochen Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Dulaglutid 0,75 mg q.wk.
I8F-JE-GPGP	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid
I8F-MC-GPHG	nein	ja	abgeschlossen	2x 12 Wochen (Crossover)	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg • Placebo

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPHT	nein	ja	abgeschlossen	16 bzw. 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg • Placebo
I8F-MC-GPGN	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert, ca. max. 54 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Dulaglutid
I8F-MC-GPHR	nein	ja	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
I8F-MC-GPHL (SURMOUNT-2)	nein ^e	ja	abgeschlossen	72 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 10 mg • Tirzepatid 15 mg • Placebo
I8F-MC-GPIH	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg) • Dulaglutid (maximal tolerierte Dosis bis 4,5 mg)
I8F-MC-GPID	nein	ja	laufend	52-120 Wochen ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg) • Placebo
I8F-MC-GPIG	nein	ja	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 10 oder 15 mg) • Placebo
I8F-MC-GPHE	nein	ja	laufend	208 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg) • Blutzuckersenkende Therapie

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPGG	nein	ja	abgeschlossen	Einzelndosis	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 5 mg (in unterschiedlichen Teilpopulationen)
I8F-MC-GPIM	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
I8F-MC-GPIU	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
NCT05708859 22915-01	nein	nein ^f	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 15 mg + Standardtherapie • Placebo + Standardtherapie

a: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation.

b: Tirzepatid immer in drei separaten Studienarmen zu 5 mg/10 mg/15 mg q.wk., s.c, sofern nicht anders angegeben.

c: Die Studie wurde bis zum Erreichen der folgenden drei Kriterien fortgesetzt: mindestens 52 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde; mindestens 300 Patienten der kombinierten Tirzepatid-Studienarme wurden mindestens 78 Wochen behandelt; bei ca. 110 Patienten trat mindestens 1 Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ (Auf).

d: Die Studie wird ca. 52 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten fortgesetzt. Je nach Dauer des Rekrutierung kann die individuelle Studienteilnahme bis zu 120 Wochen betragen.

e: Die vorliegende Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“ betreffend.

f: Für die Studie hat Lilly sowohl Tirzepatid als auch Placebo bereit gestellt.

mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff; t.i.d.: 3x täglich; q.d.: 1x täglich; q.wk.: 1x wöchentlich

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

Stand der Information in Tabelle 4-4: 05.09.2023.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I8F-MC-GPGK (SURPASS-1)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGL (SURPASS-2)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGH (SURPASS-3)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGI (SURPASS-5)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPHO (SURPASS-AP-Combo)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGA	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPGT	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-JE-GPGC	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPGB	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGF	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-JE-GPGO	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-JE-GPGP	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPHG	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPHT	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGN	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPHR	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPHL (SURMOUNT-2)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I8F-MC-GPIH	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPID	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPIG	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPHE	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPGG	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPIM	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPIU	A8, Studienstatus nicht erfüllt
NCT05708859 22915-01	A8, Studienstatus nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

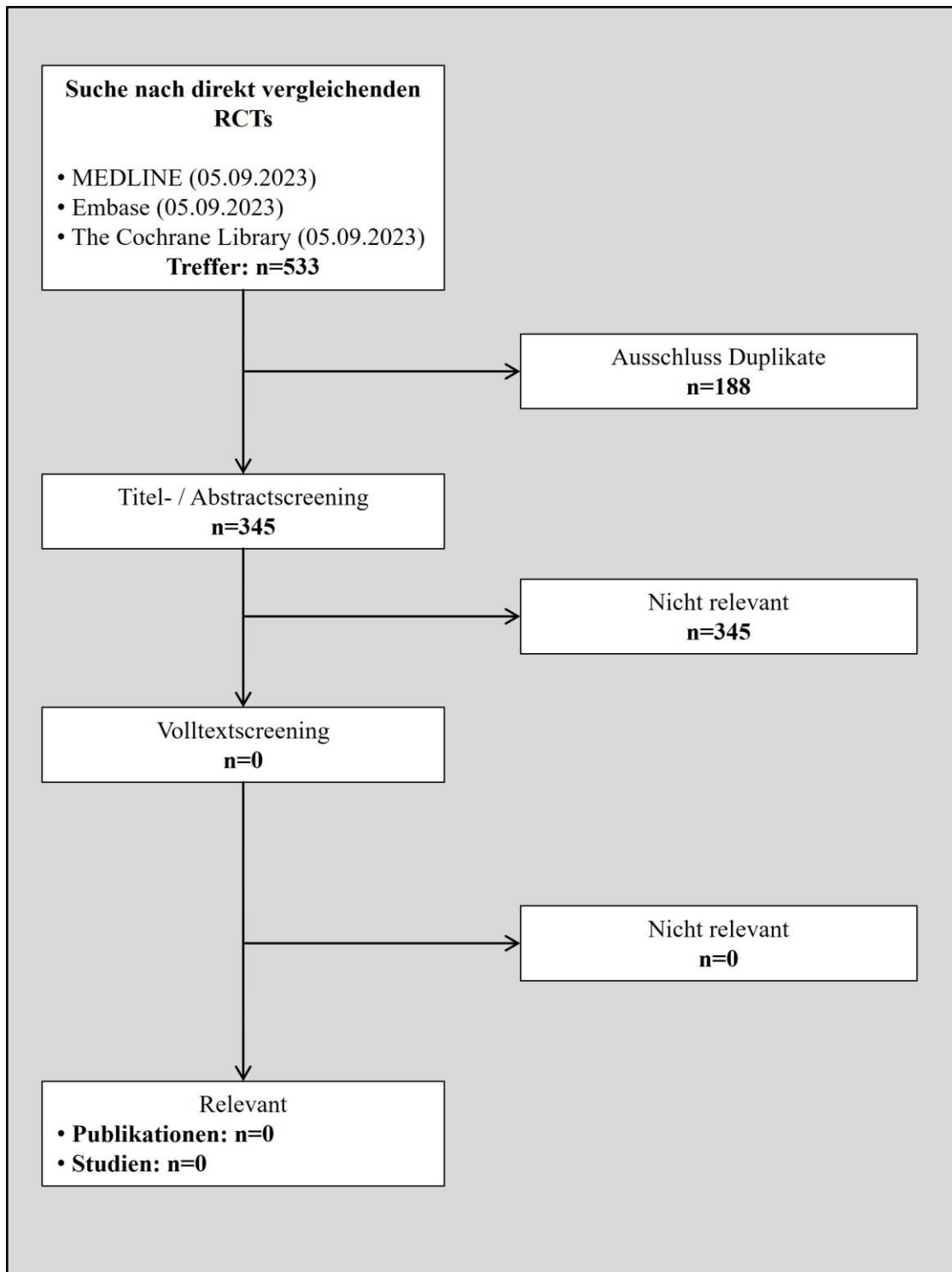


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte keine relevante Studie identifiziert werden.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in der Tabelle 4-6 hat den Stand 05.09.2023 (Datum der bibliographischen Literaturrecherche bzw. Recherche in Studienregistern).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte, erfolgte keine Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register- einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte keine relevante Studie identifiziert werden.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: 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			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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 xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*

- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-24: 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

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-26: 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 4-27: 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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 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.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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.

Da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert wurde, konnte kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Alle Patienten im Anwendungsgebiet B	Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-428. Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. 30.03.2022; 2022.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: August 2023; 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf, aufgerufen am 12.08.2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 27.09.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). Dapagliflozin. Vom

6. Juni 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Draft. 29 January 2018. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.b) (Cochrane Handbook Version 6.2, 2021)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Tirzepatide [title/abstract] OR LY 3298176 [Title/abstract] OR LY-3298176 [Title/abstract] OR LY3298176 [Title/abstract] OR Mounjaro [Title/abstract]	281
2	"tirzepatide" [Supplementary Concept]	134
3	#1 OR #2	283
4	randomized controlled trial [pt]	600.552
5	controlled clinical trial [pt]	691.058
6	randomized [tiab]	672.385
7	placebo [tiab]	248.106
8	clinical trials as topic [mesh: noexp]	384.127
9	randomly [tiab]	416.717
10	trial [ti]	291.957
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.641.235
12	animals [mh] NOT humans [mh]	5.150.617
13	#11 NOT #12	1.518.021
14	#3 AND #13	81

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	1974 to 01.09.2023	
Suchfilter	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE AND EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(Tirzepatide or Mounjaro or LY3298176 or LY-3298176 or LY 3298176).ti,ab.	486
2	tirzepatide/	641
3	OR/1-2	736
4	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.247.120
5	3 and 4	265

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ berücksichtigt	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Tirzepatide or Mounjaro or LY3298176 or LY-3298176 or LY 3298176	188
2	Kategorie "trials"	187

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	<u>Other terms</u> Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
Treffer	59

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	<u>Basic Search</u> Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
Treffer	117 Einträge zu 76 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
Treffer	13

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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 4-31 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Healthy Lactating Females. NCT05978713 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05978713 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CN-MONO). NCT05963022 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05963022 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. NCT05822830 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05822830 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric Participants With Obesity. NCT05696847 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05696847 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
05	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adults With Type 2 Diabetes Switching From a GLP-1 RA (SURPASS-SWITCH-2). NCT05706506 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05706506 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05691712 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05691712 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity. NCT05556512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556512 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adult Participants With Type 2 Diabetes Switching From Dulaglutide (SURPASS-SWITCH). NCT05564039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. Obstructive Sleep Apnea Master Protocol GPIF: A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obstructive Sleep Apnea. NCT05412004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05412004 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. A Research Study Looking at Similarity Between Tirzepatide Versions for Different Injection Devices. NCT05810597 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05810597 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
11	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Overweight (SURMOUNT-CN). NCT05024032 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024032 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity. NCT04847557 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847557 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity Disease. NCT04844918 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844918 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight. NCT04657003 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657003 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs- therapie nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) In Participants After A Lifestyle Weight Loss Program. NCT04657016 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657016 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight for the Maintenance of Weight Loss. NCT04660643 [Internet]. Adresse:	A1, Patienten- population nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660643 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
17	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes. NCT05536804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05536804 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adult Participants With Type 2 Diabetes. NCT05433584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05433584 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Lispro (U100) in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin. NCT04537923 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537923 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs- therapie nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight. NCT04184622 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184622 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes. NCT04255433 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255433 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). NCT04166773 [Internet]. Adresse:	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166773 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
23	clinicaltrials.gov. Study of Tirzepatide in Healthy Participants. NCT04311424 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311424 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea (SURPASS-AP-Combo). NCT04093752 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093752 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine With or Without Metformin. NCT04039503 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039503 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. A Study to Measure Stomach Emptying in Overweight Non-diabetic and Diabetic Participants Using Tirzepatide. NCT04407234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407234 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03987919 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987919 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Degludec in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03882970 [Internet]. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882970 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
29	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Not Controlled With Diet and Exercise Alone. NCT03954834 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954834 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide at Different Injection Sites in Participants With Different Body Sizes. NCT04050670 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050670 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. A Long-term Safety Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs- therapie nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk. NCT03730662 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03730662 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs- therapie nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin or Basal Insulin or Both. NCT05260021 [Internet]. Adresse:	A1, Patienten- population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260021 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
35	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide Administered by Two Different Devices in Healthy Participants. NCT04004988 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004988 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Chinese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04235959 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235959 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Impaired Kidney Function. NCT03482024 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482024 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Impaired Liver Function. NCT03940742 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940742 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Healthy Participants. NCT03375463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375463 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT03322631 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322631 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
41	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03311724 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311724 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. A Study to Measure Food and Calorie Consumption in Very Overweight Participants Using Tirzepatide. NCT04081337 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081337 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Tirzepatide on How the Body Handles Birth Control Pills in Healthy Female Participants. NCT04172987 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172987 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04050553 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050553 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Overweight and Very Overweight Participants. NCT04311411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311411 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Tirzepatide: Reversal of Lipotoxicity and Adipose Tissue Dysfunction in Humans With Overweight/Obesity. NCT05912621 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05912621 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
48	clinicaltrials.gov. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT03951753 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951753 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. A Study of LY3457263 in Obese Participants. NCT05582096 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582096 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Effect of Tirzepatide on Progression of Coronary Atherosclerosis Using MDCT. NCT05708859 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05708859 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Tirzepatide Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. NCT05659368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05659368 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Effects of Tirzepatide and Insulin Glargine on Glucolipid Metabolism and Brain Function in Patients With Type 2 Diabetes. NCT05553093 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553093 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
54	clinicaltrials.gov. Effect of Tirzepatide Plus Intensive Lifestyle Therapy on Body Weight and Metabolic Health in Latinos With Obesity. NCT06009653 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06009653 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Therapeutic Effects and Effects on Body Fat of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes for 1-4 Years. NCT05990374 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05990374 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. Role Of Metabolic Adaptation In Weight Regain. NCT05766358 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05766358 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Effect on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Gastric Inhibitory Polypeptide/Glucagon Like Peptide-1 Analogue. NCT05751720 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05751720 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. The Separate and Combined Effects of Long-term GIP and GLP-1 Receptor Activation in Patients With Type 2 Diabetes. NCT05078255 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05078255 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. Separate and Combined Extraprostatic Effects of the Incretin Hormones. NCT05177653 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05177653 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
60	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide Plus Intensive Lifestyle Therapy on Body Weight and Metabolic Health in Latinos With Obesity. NCT06009653 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06009653 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. Effects of combined resistance and aerobic training with Tirzepatide on some anthropometric factors, physical fitness, cardiovascular risk factors and insulin resistance in prediabetic obese soldiers. IRCT20230804059029N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230804059029N1 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Tirzepatide Concentrations in Breastmilk Following Administration of Single Dose of Tirzepatide by Subcutaneous Injection in Healthy Lactating Females. NCT05978713 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05978713 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
63	ICTRP WHO. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Monotherapy Compared With Placebo in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05963022 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05963022 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
64	ICTRP WHO. Therapeutic Effects and Effects on Body Fat of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes for 1-4 Years. NCT05990374 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990374 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
65	ICTRP WHO. Tirzepatide: Reversal of Lipotoxicity and Adipose Tissue Dysfunction in Humans With Overweight/Obesity. NCT05912621 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05912621 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults with Obesity. CTRI/2023/04/051445 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051445 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. A Bioequivalence Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by a Test Device (Test Formulation) Versus Reference Device (Reference Formulation) in Healthy Participants. NCT05810597 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05810597 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
68	ICTRP WHO. Role Of Metabolic Adaptation In Weight Regain: Expend Follow-Up. NCT05766358 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05766358 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. An Open-Label, Single-Arm, Phase 4 Study to Assess Glycemic Control When Adults With Type 2 Diabetes Switch From a GLP-1 RA to Tirzepatide (SURPASS-SWITCH-2). NCT05706506 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05706506 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
70	ICTRP WHO. A Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of Tirzepatide for the Treatment of Pediatric Participants (6 Years to 11 Years) With Obesity. NCT05696847 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05696847 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Progression of Coronary Atherosclerosis Using MDCT. NCT05708859 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708859 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
72	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Double Blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Versus the Addition of Placebo to Titrated Basal Insulin on Glycemic Control in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05691712 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691712 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	ICTRP WHO. Towards a Personalized Precision Medicine in Rare Disease: Tirzepatide (a Dual Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist) Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. NCT05659368 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659368 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
74	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity - I8F-MC-GPIJ. JPRN-jRCT2031220466 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220466 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
75	ICTRP WHO. A Dose-Escalation Treatment, Phase 1, Investigator- and Participant-Blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of LY3457263 in Combination With Tirzepatide in Overweight or Obese Participants. NCT05582096 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582096 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
76	ICTRP WHO. A Phase 4, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Switching From Weekly Dulaglutide to Weekly Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes. NCT05564039 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity. NCT05556512 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05556512 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. A Phase 3b, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared to Semaglutide 2.4 mg in Adults Who Have Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. NCT05822830 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822830 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
79	ICTRP WHO. Tirzepatide Study of Renal Function in People With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. NCT05536804 [Internet]. Adresse:	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536804 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
80	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adolescent Participants with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin, or Basal Insulin, or Both (SURPASS-PEDS). CTRI/2022/07/044269 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/044269 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
81	ICTRP WHO. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Two-Arm, Phase 4 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adults When Initiating Treatment Early in the Course of Type 2 Diabetes. NCT05433584 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05433584 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
82	ICTRP WHO. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-OSA) ISA1 (GPI1): Participants with OSA Unwilling or Unable to use PAP Therapy - I8F-MC-GPI1. JPRN-jRCT2031220154 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220154 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
83	ICTRP WHO. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-OSA) ISA2 (GPI2): Participants with OSA on PAP Therapy - I8F-MC-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	GPI2. JPRN-jRCT2031220155 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220155 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
84	ICTRP WHO. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Who Have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. NCT05412004 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05412004 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
85	ICTRP WHO. Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University. NCT05553093 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05553093 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
86	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin, or Basal Insulin, or Both. NCT05260021 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05260021 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
87	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). CTRI/2022/01/039282 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039282 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
88	ICTRP WHO. Efficacy and safety of tirzepatide once weekly in participants with type 2 diabetes who have obesity or are overweight: A randomised, double-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	blind, placebo-controlled trial (SURMOUNT-2). CTRI/2021/09/036105 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/09/036105 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
89	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-CN). NCT05024032 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024032 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
90	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Once Weekly Tirzepatide in Participants with Obesity Disease: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial (SURMOUNT-J) - I8F-JE-GPHZ. JPRN-jRCT2031210044 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210044 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
91	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Once-Weekly Tirzepatide in Participants With Obesity Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-J). NCT04844918 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844918 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
92	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2) - I8F-MC-GPHL. JPRN-jRCT2031200440 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200440 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
93	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Placebo in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). NCT04847557 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847557 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
94	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2). NCT04657003 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657003 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
95	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). NCT04657016 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657016 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
96	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo for Maintenance of Weight Loss in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-4). NCT04660643 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660643 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly Versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants With Type 2	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin (SURPASS-6). NCT04537923 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537923 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
98	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) with or without Metformin - SURPASS-6. EUCTR2020-000284-23-HU [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000284-23-HU . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
99	ICTRP WHO. Comparison of the Effect of Tirzepatide on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus with Dulaglutide (SURPASS-CVOT). JPRN-jRCT2080225215 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225215 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. The Impact of Tirzepatide on Gastric Emptying (GE) in Overweight/Obese Non-diabetic Subjects and in Overweight/Obese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04407234 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407234 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. Protocol I8F-MC-GPGN(a) The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). CTRI/2020/04/024938 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024938 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
102	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1). CTRI/2020/04/024660 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024660 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. Disposition of [14C]-Tirzepatide Following Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects. NCT04311424 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311424 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Energy Intake and Appetite-and Reward-Related Brain Areas in Overweight/Obese Subjects: A Placebo-Controlled 6-Week Study With Functional MRI. NCT04311411 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311411 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. A Multiple Dose Titration Study in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Tirzepatide. NCT04235959 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235959 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Weekly Tirzepatide in Obese Subjects Without Type 2 Diabetes or Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (SURMOUNT-1). JPRN-jRCT2080224976 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224976 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
107	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1). NCT04184622 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04184622 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide with Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). JPRN-jRCT2080224965 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/JPRN-jRCT2080224965 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects. NCT04172987 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04172987 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). NCT04166773 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04166773 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of Tirzepatide Once Weekly Versus Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin with or without a Sulfonylurea (SURPASS-AP-Combo). CTRI/2019/11/021842 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/CTRI/2019/11/021842 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
112	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of Tirzepatide Once Weekly Versus Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without a Sulfonylurea. NCT04093752 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093752 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on Energy Expenditure and Food Intake in Obese Subjects. NCT04081337 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04081337 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study Comparing the Effects of Adding Tirzepatide to Placebo in Patients With Insulin Glargine with or Without Metformin in Patients With Insufficiently Controlled Type 3 Diabetes Mellitus (SURPASS 5). JPRN-jRCT2080224840 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224840 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of a Single Dose of Tirzepatide in Subjects With Low and High Body Mass Indices. NCT04050670 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050670 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on the Counter-Regulatory Response to Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04050553 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050553 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
117	ICTRP WHO. A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by an Autoinjector Versus Prefilled Syringe in Healthy Subjects. NCT04004988 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004988 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03987919 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987919 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone - SURPASS-1. CTRI/2019/06/019637 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019637 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2) - SURPASS-2. EUCTR2018-004422-29-GB [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004422-29-GB . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Three Doses of Tirzepatide with Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Controlled by Diet and Exercise Therapy Alone (SURPASS-3). JPRN-jRCT2080224696 [Internet]. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224696 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
122	ICTRP WHO. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled With Diet and Exercise Alone. NCT03954834 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954834 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. The Effect of Tirzepatide on α and β Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03951753 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951753 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment. NCT03940742 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940742 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 Versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03882970 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03882970 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. A Phase 3, Long-Term Safety Study of Tirzepatide in Combination With Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (SURPASS J-combo). NCT03861039 [Internet]. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
127	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of Tirzepatide Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03861052 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). NCT03730662 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03730662 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
129	ICTRP WHO. Pharmacokinetics of Tirzepatide Following Administration to Subjects With Impaired Renal Function. NCT03482024 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482024 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of LY3298176 in Healthy Subjects. NCT03375463 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375463 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
131	ICTRP WHO. A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176. JPRN-jRCT2080223709 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223709 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
132	ICTRP WHO. A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics,	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	and Pharmacodynamics of LY3298176. NCT03322631 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322631 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
133	ICTRP WHO. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Month Trial of LY3298176 Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03311724 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311724 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared With Placebo and Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	ICTRP WHO. A Single- and Multiple-Ascending Dose Study in Healthy Subjects to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176 and Multiple Doses in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02759107 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
136	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). 2019-001550-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001550-26 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
137	EU-CTR. Towards a personalized precision medicine in rare disease: tirzepatide (a dual glucose dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I receptor agonist) monotherapy in patients wi.... 2022-	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	003853-70 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003853-70 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
138	EU-CTR. The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). 2019-002735-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002735-28 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
139	EU-CTR. A Randomized, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or wit.... 2019-000860-99 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000860-99 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
140	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adol.... 2021-003612-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003612-31 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	EU-CTR. A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. 2018-003422-84 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003422-84 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
142	EU-CTR. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.... 2021-004552-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004552-41 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	EU-CTR. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk. 2018-002618-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002618-11 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
144	EU-CTR. Tirzepatide Study of Renal Function in People with Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease with or without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease usin.... 2021-005273-47 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005273-47 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
145	EU-CTR. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.... 2021-004551-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004551-16 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
146	EU-CTR. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequat.... 2020-000284-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2020-000284-23. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
147	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). 2018-004422-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004422-29 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
148	EU-CTR. A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-004179-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004179-33 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
